

Česká urologie

CZECH UROLOGY

2024 | ročník/volume 28 | číslo/number 2 | červen | ISSN 2336-5692



Časopis České urologické společnosti ČLS JEP





- **Betmiga má prokázanou vysokou perzistenci* při léčbě OAB^{1,2}**
- **Mirabegron je dobře tolerován s incidencí sucha v ústech na úrovni placeba³**
- **Účinnost a bezpečnost ověřená ve velkých klinických studiích⁴**

β_3 agonista k léčbě hyperaktivního močového měchýře⁴

*53,8 % stále užívalo mirabegron po 10-12 měsících

Reference: 1. Freeman R, Foley S, Rosa Arias J, Vicente E, Grill R, Kachlirava Z, Stari A, Huang M, Choudhury N. Mirabegron improves quality-of-life, treatment satisfaction, and persistence in patients with overactive bladder: a multi-center, non-interventional, real-world, 12-month study Curr Med Res Opin. 2018; 34(5):785-793 Study No: 178-MA-1002. 2. Daisuke Kato, Hiromi Tabuchi, Satoshi Uno. Three-Year Safety, Efficacy and Persistence Data Following the Daily Use of Mirabegron for Overactive Bladder in the Clinical Setting: a Japanese Post-Marketing Surveillance Study LUTS. 2018, Aug 6 [ePub ahead of print] Study No: BE0002. 3. Nitti VW, Khullar V, van Kerrebroeck P et al. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. Int J Clin Pract. 2013 Jul;67(7):619-32. 4. Zdroj: SPC Betmiga.

Zkrácená informace o přípravku Betmiga (mirabegronum): Složení: Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje mirabegronum 25 mg nebo 50 mg. **Indikace:** Symptomatická léčba urgencye, zvýšené frekvence močení a/nebo urgentní inkontinence, které se mohou vyskytnout u dospělých pacientů se syndromem hyperaktivního močového měchýře (OAB). **Dávkování a způsob podání:** Dospělí (včetně starších pacientů): 50 mg jednou denně. Tableta se zapije tekutinami, polyká celá, nesmí se kousat, dělit, drtit. Může být užívána s jídlem nebo nezávisle na jídle. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost mirabegronu do 18 let věku nebyla dosud stanovena. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. Závažná neléčená hypertenze definovaná jako systolický krevní tlak ≥ 180 mm Hg a/nebo diastolický krevní tlak ≥ 110 mm Hg. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** *Insuficience ledvin:* Přípravek Betmiga nebyl studován u pacientů v terminálním stádiu selhání ledvin (GFR < 15 ml/min/1,73 m² nebo pacienti vyžadující hemodialýzu), a proto se jeho používání u této populace pacientů nedoporučuje. U pacientů se závažným poškozením ledvin (GFR 15 až 29 ml/min/1,73 m²) je k dispozici omezené množství údajů; na základě farmakokinetické studie se u této populace doporučuje snížení dávky na 25 mg. Používání tohoto přípravku se nedoporučuje u pacientů se závažným poškozením ledvin (GFR 15 až 29 ml/min/1,73 m²), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A. *Insuficience jater:* Přípravek Betmiga nebyl studován u pacientů se závažným poškozením jater (Child-Pugh třída C), a proto se jeho používání u této populace pacientů nedoporučuje. Používání tohoto přípravku se nedoporučuje u pacientů se středně závažným poškozením jater (Child-Pugh B), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A. *Hypertenze:* Mirabegron může zvýšit krevní tlak. Krevní tlak by měl být měřen při zahájení léčby a poté při léčbě mirabegronem pravidelně sledován, zejména u pacientů s hypertenzí. U pacientů s hypertenzí 2. stupně (systolický krevní tlak ≥ 160 mm Hg a/nebo diastolický krevní tlak ≥ 100 mm Hg) je k dispozici omezené množství údajů. *Pacienti s vrozeným nebo získaným prodloužením QT intervalu:* Při používání přípravku Betmiga v terapeutických dávkách nebylo v klinických studiích prokázáno klinicky relevantní prodloužení QT intervalu. Nicméně, vzhledem k tomu, že pacienti se známou anamnézou prodloužení QT intervalu, nebo pacienti, kteří užívají léky, o nichž je známo, že prodloužují QT interval, nebyli do těchto studií zařazeni, není účinek mirabegronu u těchto pacientů znám. Při podávání mirabegronu těmto pacientům je třeba dbát zvýšené opatrnosti. *Pacienti s obstrukcí výtoků z močového měchýře a pacienti užívající antimuskarinika k léčbě OAB:* Během postmarketingového sledování pacientů, užívajících mirabegron, byla hlášena retence moči u pacientů s obstrukcí výtoků z močového měchýře (BOO) a u pacientů, kteří užívají antimuskarinika, léčivé přípravky k léčbě OAB. V kontrolované klinické studii bezpečnosti u pacientů s BOO léčených přípravkem Betmiga nebylo prokázáno zvýšení retence moči, nicméně, přípravek Betmiga by měl být podáván u pacientů s klinicky závažným BOO s opatrností. Přípravek Betmiga by měl být podáván s opatrností i u pacientů užívajících antimuskarinika, léčivé přípravky k léčbě OAB. **Interakce:** Klinicky relevantní lékové interakce mezi mirabegronem a léčivými přípravky, které inhibují, ovlivňují nebo jsou substrátem pro jeden z izoenzymů nebo přenašečů CYP se neočekávají, kromě inhibičního účinku mirabegronu na metabolismus substrátů CYP2D6. Betmiga je mírný a časově závislý inhibitor CYP2D6 a slabý inhibitor CYP3A. Při podávání mirabegronu s inhibitory CYP2D6 nebo u pacientů, kteří mají pomalý metabolismus CYP2D6 není nutná žádná úprava dávky mirabegronu. Je zapotřebí opatrnosti, pokud je mirabegron podáván současně s léčivými přípravky, které mají úzký terapeutický index a jsou významně metabolizovány CYP2D6. U pacientů, kteří začínají užívat kombinaci přípravku Betmiga a digoxinu, by měla být zpočátku předepsána nejnížší dávka digoxinu. K získání požadovaného klinického účinku je třeba monitorovat sérové koncentrace digoxinu a použít je pro titraci dávky digoxinu. Látky, které působí jako induktry CYP3A nebo P-gp snižují plazmatickou koncentraci mirabegronu, není nutná žádná úprava dávky mirabegronu při podávání s terapeutickými dávkami rifampicinu nebo jiných CYP3A nebo P-gp induktorů. Při kombinaci přípravku se substráty citlivými k P-gp by měl být zvažován potenciál pro inhibici substrátu P-gp mirabegronem. Zvýšení expozice mirabegronu v důsledku lékových interakcí může být spojeno se zvýšením tepové frekvence. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nedoporučuje se podávat těhotným ženám a ženám, které mohou otěhotnět a nepoužívají antikoncepci. Během kojení by přípravek neměl být podáván. Vliv na fertilitu není stanoven. **Nežádoucí účinky: Souhrn bezpečnostního profilu:** Bezpečnost přípravku Betmiga byla hodnocena u 8433 pacientů s OAB, z nichž 5648 dostalo nejmeně jednu dávku mirabegronu ve fázích 2/3 klinického programu, a 622 pacientů dostávalo přípravek Betmiga nejméně 1 rok (365 dní). Ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 dokončilo léčbu tímto léčivým přípravkem 88 % pacientů a 4 % pacientů přerušilo léčbu v důsledku nežádoucích příhod. Většina nežádoucích účinků byla mírná až středně závažná. Nejčastější nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených přípravkem Betmiga 50 mg během tří 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií fáze 3, jsou tachykardie a infekce močových cest. Četnost tachykardie byla 1,2 % u pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Tachykardie vedla k přerušení léčby u 0,1 % pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Četnost infekcí močových cest byla 2,9 % u pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Infekce močových cest nevedly k přerušení léčby u žádného z pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly fibrilaci síní (0,2 %). Nežádoucí účinky pozorované v průběhu jednorocí (dlouhodobé) studie s aktivním komparátorem (muskarinovým antagonistou) byly podobného druhu a závažnosti jako ty, které byly pozorovány ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3. *Tabulkový přehled nežádoucích účinků:* Následující text odráží nežádoucí účinky pozorované u mirabegronu ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3. Četnost nežádoucích účinků je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. *Infekce a infestace:* časté: infekce močových cest; méně časté: vaginální infekce, cystitida. *Psychiatrické poruchy:* není známo: insomnie*, stav zmatenosti*. *Poruchy nervového systému:* časté: bolest hlavy*, závrať*. *Poruchy oka:* vzácné: edém očních víček. *Srdeční poruchy:* časté: tachykardie; méně časté: palpitace, fibrilace síní. *Cévní poruchy:* velmi vzácné: hypertenzní krize. *Gastrointestinální poruchy:* časté: nauzea*, obstrukce*, diarhoea*; méně časté: dyspepsie, gastritida; vzácné: edém rtů. *Poruchy kůže a podkožní tkáně:* méně časté: kopřivka, vyrážka, vyrážka makulární, vyrážka papulózní, svědění; vzácné: leukocytoklastická vaskulitida, purpura, angioedém*. *Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:* méně časté: otěklání kloubů. *Poruchy ledvin a močových cest:* vzácné: retence moči*. *Poruchy reprodukčního systému a prsu:* méně časté: vulvovaginální pruritus. *Vyšetření:* méně časté: zvýšený krevní tlak, zvýšení GGT, zvýšení AST, zvýšení ALT. (*Na základě zkušeností z postmarketingového sledování). **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv; Šrobárova 48; 100 41 Praha 10; webová stránka: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky pro uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/12/809/001 – 006; EU/1/12/809/008 – 013; EU/1/12/809/015 – 018. **Datum revize textu:** 8. 10. 2021. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o léčivém přípravku.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Astellas Pharma s.r.o., Rohanské nábřeží 678/29, 186 00 Praha 8 – Karlín, www.astellas.com/cz

02/2024 | MAT-CZ-BET-2024-00005

SCHVÁLENO

LYNPARZA + abirateron:
První kombinovaná terapie založená
na PARPi pro první linii pacientů s mCRPC,
bez ohledu na stav biomarkerů^{1,4}

ČAS NA NOVÉ VÝZVY

Změnit léčebné paradigma v první linii mCRPC
a prodloužit dobu do rPFS o více než 8 měsíců
oproti samotnému abirateronu.¹

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Lynparza 100 mg potahované tablety / Lynparza 150 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje olaparibum 100 mg nebo olaparibum 150 mg. **Terapeutické indikace:** Karcinom vaječniku: Přípravek je indikován jako udržovací léčba 1) v monoterapii: a) u dospělých pacientek s mutovaným BRCA1/2 (stadium III a IV podle FIGO) (zárodečná a/nebo somatická mutace) pokročilým high-grade epitelovým karcinomem vaječniku, vejcovodu nebo primárně peritoneálním karcinomem (HGOC), které odpovídají (kompletní nebo částečná odpověď) na léčbu po ukončení první linie chemoterapie na bázi platiny; b) u dospělých pacientek s relabující HGOC citlivým k platině, u nichž došlo k relapsu a které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině; 2) v kombinaci s bevacizumabem u dospělých pacientek s pokročilým HGOC (III a IV dle FIGO), které odpovídají (kompletní nebo částečná odpověď) na léčbu po ukončení první linie chemoterapie na bázi platiny v kombinaci s bevacizumabem a jejichž nádorové onemocnění je asociováno s pozitivním stavem poruchy homologní rekombinace (HRD) definovaným buďto mutací BRCA1/2 (mBRCA1/2) a/nebo genomovou nestabilitou. Karcinom prsu: Přípravek je indikován 1) v monoterapii nebo v kombinaci s endokrinní terapií k adjuvantní léčbě dospělých pacientů se zárodečnou (germinální) mBRCA1/2, s diagnózou HER2 negativního, časného karcinomu prsu s vysokým rizikem recidivy, dříve léčeného neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapií; 2) v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s diagnózou HER2 negativního lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s pozitivní zárodečnou (germinální) mBRCA1/2. Předchozí (neo)adjuvantní terapie nebo léčba generalizovaného onemocnění má zahrnovat antracyklin a taxan, kromě pacientů, kteří nebyli po tuto léčbu vhodni. U pacientů, kteří mají HR-pozitivní karcinom prsu, muselo rovněž dojít k progresi na nebo po předchozí hormonální terapii nebo musí být nevhodni pro hormonální léčbu. Adenokarcinom pankreatu: Přípravek je indikován v monoterapii jako udržovací léčba dospělých pacientů s germinální mBRCA1/2 s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu, kteří neprogredovali po minimálně 16tydenní léčbě derivátem platiny v rámci chemoterapie v první linii léčby. Karcinom prostaty - metastazující kastrálně rezistentní (mCRPC): Přípravek je indikován 1) v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s germinální a/nebo somatickou mBRCA1/2 mCRPC u kterých došlo k progresi po předchozí léčbě zahrnující nový hormonální léčivý přípravek; 2) v kombinaci s abirateronem a prednisolone nebo prednisolone k léčbě dospělých pacientů s mCRPC, u nichž není klinicky indikována chemoterapie. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku v monoterapii nebo v kombinaci s bevacizumabem k léčbě karcinomu vaječniku nebo v kombinaci s abirateronem a prednisolone nebo prednisolone nebo endokrinní léčbou je 300 mg p.o. 2x denně (denní dávka 600 mg). Léčba pacientek s HGOC má být zahájena do 8 týdnů od podání poslední dávky režimu s deriváty platiny. V kombinaci s bevacizumabem je dávka bevacizumabu 15 mg/kg až 3 týdny. Při použití v kombinaci s abirateronem je dávka abirateronu 1000 mg jednou denně. Abirateron má být podáván s prednisolone nebo prednisolone v dávce 5 mg p.o. 2x denně. Viz úplná informace o přípravku pro bevacizumab nebo abirateron. **Délka podávání:** 1) V první linii léčby HGOC v monoterapii nebo v kombinaci s bevacizumabem je přípravek podáván do progresí onemocnění nebo do nepříjemné toxicity nebo po dobu až 2 let, pokud v tu dobu není onemocnění radiologicky prokázáno. V případě prokázání onemocnění po 2 letech a možného dalšího prospěchu z pokračující léčby mohou být pacienti léčeni déle než 2 roky. 2) V rámci monoterapie relabujícího HGOC lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu, metastazujícího adenokarcinomu pankreatu a mCRPC má být přípravek podáván do progresí onemocnění nebo do nepříjemné toxicity; 3) V rámci léčby mCRPC má být přípravek v kombinaci s abirateronem a prednisolone nebo prednisolone podáván do progresí onemocnění nebo do nepříjemné toxicity; 4) V rámci adjuvantní léčby karcinomu prsu mají být pacienti léčeni po dobu až do 1 roku nebo do recidivy onemocnění nebo do nepříjemné toxicity, podle toho, co nastane dříve. **Úprava dávkování:** V případě výskytu nežádoucích účinků, jako je nauzea, zvracení, průjem a anémie, může být léčba přerušena a lze zvážit snížení dávkování. Doporučuje se snížit dávkování na 250 mg (jedna tableta 150 mg a jedna tableta 100 mg) dvakrát denně. Při potřebě dalšího snížení je doporučená dávka 200 mg dvakrát denně. V případě nutnosti souběžného podání silných inhibitorů CYP3A je doporučeno dávku Lynparzy snížit na 100 mg 2x denně. Při podávání středně silných inhibitorů pak na 150 mg 2x denně. Přípravek může být podáván pacientům s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 51 až 80 ml/min) bez úpravy dávkování. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 31 až 50 ml/min) je doporučená dávka přípravku 200 mg dvakrát denně. Použití přípravku a se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stádiu renální nemoci (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min). Přípravek může být podáván pacientům s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater bez úpravy dávkování. Přípravek se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Hematologická toxicita: Pokud se rozvine těžká hematologická toxicita nebo potřeba krvní transfuze, léčba přípravkem má být přerušena a má být provedeno odpovídající hematologické vyšetření. Myelodysplastický syndrom/akutní myeloidní leukémie (MDS/AML): Pokud existuje podezření na výskyt MDS/AML, má být pacient odeslán k hematologovi k dalšímu vyšetření, včetně analýzy kostní dřeně a odběru krve pro cytogenetické vyšetření. Pokud je vyšetřením potvrzena dlouhodobá hematologická toxicita, resp. potvrzen rozvoj MDS/AML, doporučuje se přerušit léčbu a pacient má být odpovídajícím způsobem léčen. Léčba přípravkem má být přerušena v případě, že je doporučeno nasadit další protinádorovou léčbu. Přípravek se nemá podávat v kombinaci s jinou protinádorovou léčbou. **Zlíní tromboembolické příhody:** Pacienti je třeba monitorovat pro klinické známky a příznaky zlíní trombozy a plícní embolie a léčit je tak, jak je to z lékařského hlediska vhodné. Pneumonie: Pokud se u pacienta objeví nové nebo se zhorší stávající respirační příznaky nebo se objeví abnormality na radiologických snímcích, léčba má být přerušena a pacient by měl být okamžitě vyšetřen. Pokud je pneumonie potvrzena, léčba má být přerušena a pacient má být odpovídajícím způsobem léčen. **Hepatotoxicita:** U pacientů léčených olaparibem byly hlášeny případy hepatotoxicity. Při klinických příznacích/známkách rozvoje hepatotoxicity je třeba okamžitě provést klinické hodnocení a testy jaterních funkcí. V případě podezření na poškození jater způsobené léky (DILI) je třeba léčbu přerušit. V případě závažného DILI je třeba zvážit ukončení léčby. **Embryotální toxicita:** Vzhledem k mechanismu účinku (inhibice PARP), může olaparib podávaný těhotným ženám způsobit poškození plodu. **Interakce:** Nedoporučuje se souběžné podávání olaparibu se silnými a středně silnými inhibitory CYP3A. Pokud je nutné, je třeba snížit dávku olaparibu (viz výše). Souběžné podávání se silnými induktory CYP3A se nedoporučuje neboť účinnost olaparibu může být zásadně snížena. V případě, že pacient užívající olaparib má být léčen inhibitory P-gp, je třeba pečlivě monitorovat nežádoucí účinky, případně je korigovat snížením dávky. Kombinace olaparibu s vakcínami nebo imunosupresivy nebyla studována. **Těhotenství a kojení:** Přípravek se nesmí podávat v průběhu těhotenství a ženám ve fertilním věku, které nepoužívají spolehlivou antikoncepci. Ženy ve fertilním věku musí před zahájením léčby, v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po podání poslední dávky přípravku používat dvě spolehlivé metody antikoncepce. Účinnost hormonální antikoncepce může být při užívání olaparibu snížena, proto je třeba zvážit i dodatečnou nehormonální antikoncepci a pravidelné provádění těhotenských testů. Přípravek je kontraindikován u kojících žen, ženy by neměly kojit ještě měsíc po poslední dávce přípravku. **Nežádoucí účinky:** Léčba přípravkem byla prováděna nežádoucími účinky nejčastěji mírné nebo střední závažnosti (CTCAE 1 nebo 2), které ve většině případů nevedly k nutnosti přerušit léčbu. Nejčastější pozorovanými nežádoucími účinky v klinických studiích u pacientů užívajících přípravek v monoterapii (≥ 10 %) byly nauzea, únava/astenie, anémie, zvracení, průjem, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, neutropenie, dysgezie, kašel, leukopenie, závrať, dyspnoe a dyspepsie. K častým nežádoucím účinkům patří zvýšení hladiny aminotransferáz, lymfopenie, trombocytopenie, stomatitida, bolest v epigastriu, vyrážka, zvýšený kreatinin v krvi a zlíní tromboembolismus. Jako méně časté byly zaznamenány myelodysplastický syndrom/akutní myeloidní leukémie, hypersenzitivita, dermatitida a zvětšení středního objemu erytrocytů. Jestliže se přípravek používá v kombinaci s bevacizumabem k léčbě ovarálního karcinomu nebo v kombinaci s abirateronem a prednisolone nebo prednisolone k léčbě karcinomu prostaty, bezpečnostní profil přípravku se obvykle shoduje s bezpečnostním profilem jednotlivých terapií. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Balení přípravku:** Velikost balení: 56 potahovaných tablet (7 blisterů). **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/14/959/002, EU/1/14/959/004. **Datum revize textu SPC:** 05.10.2023. **Referenční číslo dokumentu:** 05102023API / Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění: I. u pacientek s karcinomem vaječniku v monoterapii jako udržovací léčba dospělých pacientek s mutovaným BRCA1/2 (stadium III a IV podle FIGO) (zárodečná a/nebo somatická mutace) pokročilým high-grade epitelovým karcinomem vaječniku, vejcovodu nebo primárně peritoneálním karcinomem citlivým k platině, u nichž došlo k relapsu a které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině; II. u pacientek s karcinomem vaječniku v monoterapii jako udržovací léčba dospělých pacientek s relabující high grade epitelovým karcinomem vaječniku, vejcovodu, nebo primárně peritoneálním karcinomem citlivým k platině, u nichž došlo k relapsu a které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině; III. u monoterapii k léčbě dospělých pacientů s diagnózou HER2-negativního lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s pozitivní zárodečnou (germinální) mutací BRCA1/2, které dosud nebyly léčené chemoterapií pro metastazující nebo pokročilé onemocnění; IV. S účinností od 1.1.2024 je přípravek hrazen v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých pacientů se zárodečnou (germinální) mutací BRCA1/2 s časným triple-negativním karcinomem prsu s vysokým rizikem recidivy dříve léčených neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapií. U ostatních registrovaných indikací přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobnosti k úhradě přípravku naleznete na www.sukl.cz. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 227 204 748, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>. Registrovaná ochranná známka LYNPARZA je majetkem AstraZeneca plc. / © AstraZeneca 2023

Kombinovaný synergický protinádorový účinek.
NHA inhibuje transkripci genů HRR, a tím indukuje deficit HRR
a zvýšenou citlivost na inhibitory PARP²⁻⁴

Klinicky významný medián rPFS.
Více než 8 měsíců s přípravkem LYNPARZA + abirateron
oproti samotnému abirateronu dle hodnocení zkoušejícím
(24,8 vs. 16,6 měsíce; HR, 0,66; 95% CI, 0,54–0,81)¹

**Finální analýza OS prokázala klinický významný benefit
ve prospěch kombinace LYNPARZA + abirateron vs. samotný
abirateron (42,1 vs. 34,7 měsíce; HR, 0,81; 95% CI, 0,67–1,00)⁵**

**Bezpečnostní profil léčby přípravkem LYNPARZA + abirateron
je shodný s profilem nežádoucích účinků jednotlivých terapií
a bez negativního vlivu na QoL^{1,4}**

CI – interval spolehlivosti; **HR** – poměr rizik; **HRR** – homologní rekombinace; oprava; **mCRPC** – metastatická kastrálně rezistentní karcinom prostaty; **NHA** – nový hormonální léčivý přípravek; **OS** – celkové přežití; **PARP** – poly (ADP-riboza) polymeráza; **PFS** – doba do progresí onemocnění; **QoL** – kvalita života; **rPFS** – doba do radiologické progresí; **Literatura:** 1. Clarke NW, et al. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. NEJM Evid. 2022;(9):146. doi:10.1056/EVIDoa220043. 2. Asim M, et al. Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer. Nat Commun. 2017;8(1):374. doi:10.1038/s41467-017-00393-y. 3. Li L, et al. Androgen receptor inhibitor-induced "BRCAness" and PARP inhibition are synthetically lethal for castration-resistant prostate cancer. Sci Signal. 2017;10(480):eaam479. doi:10.1126/scisignal.aam479. 4. Lynparza, Souhrn údajů o přípravku, www.sukl.cz. 5. Saad F, et al. Lancet Oncol 2023; Published Online September 12, 2023 [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00382-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00382-0)

Obsah

EDITORIAL

Igor Hartmann	65
-------------------------	----

VIDEO

Minimálně invazivní roboticky asistovaná nefropexie

Milan Hora, Tomáš Ůrge, Olga Dolejšová, Petr Stránský, Adriana Bartoš Veselá, Tomáš Pitra, Hana Sedláčková, Petr Stránský jr., Dominika Šíková	66
---	----

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Dlaždicobuněčný karcinom penisu – etiologie, imunitní mikroprostředí a nové prognostické markery

Nicolette Zavillová, Jan Hrudka, Roman Zachoval	69
---	----

Kvalitativní a kvantitativní parametry spermatu ve světle posledního vydání WHO manuálu pro vyšetření a zpracování lidského spermatu

Marcel Drlík, Zuzana Krátká, Jan Novák	89
--	----

Cirkulující nádorové buňky v onkourologii

Alžběta Kantorová, Viktor Soukup, Otakar Čapoun	97
---	----

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Prognostický význam opakované transuretrální resekce měchýře u pacientů s T1 karcinomem močového měchýře

Vladimír Košík, Michael Pešl, Monika Šlemendová, Alžběta Kantorová, Vojtěch Fiala, Otakar Čapoun, Viktor Soukup	105
---	-----

KAZUISTIKY

Léčba oboustranných objemných angiomyolipomů ledviny everolimem

Kristýna Blažková, Vladimír Šámal, Igor Richter, Vít Paldus	113
---	-----

Adenokarcinom urachu u mladého pacienta

Juraj Beniak, Kamil Belej, Marie Nováková, Miroslav Záleský	117
---	-----

Progredují Vaši **PSMA pozitivní pacienti**
po léčbě ARTA a po chemoterapii založené
na bázi taxanů?

POZNEJTE TEN ROZDÍL

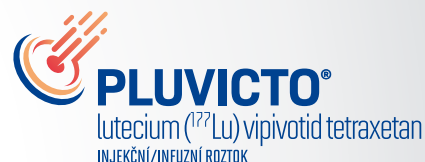
**První schválená radioligandová terapie
karcinomu prostaty cílená na PSMA.¹**

Toto není skutečný pacient.



Indikace:

Přípravek Pluvicto v kombinaci s androgen deprivační terapií (ADT) s nebo bez inhibice dráhy androgenního receptoru (AR) je indikován k léčbě dospělých pacientů s progresivním metastazujícím kastrálně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC) pozitivním na prostatický specifický antigen (PSMA), kteří byli léčeni inhibicí dráhy AR a chemoterapií na bázi taxanů.²



Zkrácená informace o přípravku Pluvicto 1 000 MBq/ml injekční/infuzní roztok

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz SPC bod 4.8.

Složení: Jeden ml roztoku obsahuje 1 000 MBq lutecia-^(177Lu) vipivotidu tetraxetanu ke dni a času kalibrace. **Indikace:** Přípravek Pluvicto v kombinaci s androgen deprivační terapií (ADT) s nebo bez inhibice dráhy androgenního receptoru (AR) je indikován k léčbě dospělých pacientů s progresivním metastazujícím kastrálně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC) pozitivním na prostatický specifický membránový antigen (PSMA), kteří byli léčeni inhibicí dráhy AR a chemoterapií na bázi taxanů. **Dávkování:** Pacienti mají být identifikováni pro léčbu pomocí zobrazení PSMA. Doporučený léčebný režim přípravku Pluvicto je 7 400 MBq intravenózně každých 6 týdnů ($\pm$ 1 týden) až do celkového počtu 6 dávek, pokud nedojde k progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicitě. U pacientů, kteří nejsou chirurgicky kastrováni, má během léčby pokračovat chemická kastrace analogem hormonu uvolňujícího gonadotropin (GnRH).

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/opatření:** U každého pacienta musí být radiační expozice odůvodněna pravděpodobným přínosem. Podaná dávka radioaktivity má být v každém případě tak nízká, jak je rozumně dosažitelné, aby bylo možné zajistit požadovaný terapeutický efekt. Přípravek Pluvicto přispívá k celkové dlouhodobé kumulativní radiační expozici pacienta. Dlouhodobá kumulativní radiační expozice je spojena se zvýšeným rizikem vzniku nádorových onemocnění. Radiační expozice pacientů, zdravotnického personálu a kontaktů v domácnosti má být během léčby přípravkem Pluvicto a po ní minimalizována v souladu se správnou praxí radiační bezpečnosti dané instituce, s postupy péče o pacienty a pokyny pro pacienta ohledně následné radiační ochrany doma. Pacienti mají být vyzváni, aby zvýšili množství perorálních tekutin a zároveň co nejčastěji močili, aby se snížila radiační expozice močového měchýře. Před propuštěním pacienta má radiolog nebo zdravotnický pracovník vysvětlit nezbytná radioprotektivní opatření, která má pacient dodržovat, aby se minimalizovala radiační zátěž ostatních. Před a během léčby přípravkem Pluvicto mají být provedeny hematologické laboratorní testy, které zahrnují hemoglobin, počet leukocytů, absolutní počet neutrofilů a počet trombocytů. Přípravek Pluvicto má být vysazen, dávka snížena nebo léčba trvale ukončena a pacienti mají být klinicky léčeni dle vhodnosti na základě závažnosti myelosuprese. Laboratorní testy funkce ledvin, včetně sérového kreatininu a vypočtené Cl_{cr}, mají být provedeny před a během léčby přípravkem Pluvicto. Přípravek Pluvicto má být vysazen, dávka snížena nebo léčba trvale ukončena na základě závažnosti renální toxicity. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin je třeba sledovat renální funkci a nežádoucí účinky. Léčba přípravkem Pluvicto se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin s výchozí hodnotou Cl_{cr} < 50 ml/min nebo s onemocněním ledvin v terminálním stádiu. Radiační expozice lutecia-^(177Lu) vipivotidu tetraxetanu může mít potenciálně toxické účinky na mužské pohlavní žlázy a spermatogenezi. Pokud si pacient přeje mít po léčbě děti, doporučuje se genetická konzultace. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné klinické studie lékových interakcí. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Pluvicto není indikován k použití u žen. Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech s použitím lutecia-^(177Lu) vipivotidu tetraxetanu k hodnocení jeho účinku na samičí reprodukci a embryofetální vývoj. Neexistují žádné údaje o přítomnosti lutecia-^(177Lu) vipivotidu tetraxetanu v mateřském mléce. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Přípravek Pluvicto může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Anémie, trombocytopenie, leukopenie, lymfopenie, sucho v ústech, nauzea, zácpa, zvracení, průjem, bolest břicha, infekce močových cest, únava, snížená chuť k jídlu, pokles tělesné hmotnosti. Časté: Pancytopenie, závrať, bolest hlavy, dysgeuzie, suché oko, vertigo, akutní poškození ledvin, periferní edém, pyrexie. **Další nežádoucí účinky** - viz úplná informace o přípravku. **Podmínky uchovávání:** Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před ionizujícím zářením (olověné stínění). Uchovávání radiofarmak musí být v souladu s národními předpisy pro radioaktivní látky. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Každá injekční lahvička obsahuje objem roztoku, který se může pohybovat od 7,5 ml do 12,5 ml, což odpovídá radioaktivitě 7 400 MBq $\pm$ 10 % ke dni a času podání. Injekční lahvička je uzavřena v olověném kontejneru pro ochranné stínění. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Registrační číslo:** EU/1/22/1703/001. **Datum registrace:** 9. 12. 2022. **Datum poslední revize textu SPC:** 9. 12. 2022. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irsko. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, úhrada přípravku dosud nebyla stanovena.

Reference: 1. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pluvicto; 2. Souhrn údajů o přípravku PLUVICTO®, datum poslední revize 9.12.2022, www.sukl.cz.

Content

EDITORIAL

Igor Hartmann	65
-------------------------	----

VIDEO

Minimally invasive robot assisted nephropexy

Milan Hora, Tomáš Ůrge, Olga Dolejšová, Petr Stránský, Adriana Bartoš Veselá, Tomáš Pitra, Hana Sedláčková, Petr Stránský jr., Dominika Šíková	66
---	----

REVIEW ARTICLES

Squamous cell carcinoma of penis – etiology, immune microenvironment and prognostic markers

Nicolette Zavillová, Jan Hrudka, Roman Zachoval	69
---	----

Qualitative and quantitative semen parameters in the light of the latest edition of the WHO manual for the examination and processing of human semen

Marcel Drlík, Zuzana Krátká, Jan Novák	89
--	----

Circulating tumor cells in oncurology

Alžběta Kantorová, Viktor Soukup, Otakar Čapoun	97
---	----

ORIGINAL ARTICLES

Prognostic significance of multiple transurethral resection in patients with T1 bladder cancer

Vladimír Košík, Michael Pešl, Monika Šlemendová, Alžběta Kantorová, Vojtěch Fiala, Otakar Čapoun, Viktor Soukup	105
---	-----

CASE REPORTS

Everolimus in treatment of bilateral giant angiomyolipomas

Kristýna Blažková, Vladimír Šámal, Igor Richter, Vít Paldus	113
---	-----

Urachal adenocarcinoma in a young patient

Juraj Beniák, Kamil Belej, Marie Nováková, Miroslav Záleský	117
---	-----

ŠÉFREDAKTOR / EDITOR-IN-CHIEF

prof. MUDr. Milan Hora, Ph.D., MBA / Urologická klinika LF UK a FN Plzeň

VÝKONNÁ REDAKČNÍ RADA / EXECUTIVE EDITORIAL BOARD

doc. MUDr. Ladislav Jarolím, CSc. / Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol Praha

prof. MUDr. Jan Krhut, Ph.D. / Urologická klinika LF OU a FN Ostrava

prof. MUDr. Viktor Soukup, Ph.D. / Urologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D. / Oddělení onkourologie, Masarykův onkologický ústav Brno

prof. MUDr. Roman Zachoval, Ph.D. / Urologické oddělení FTN Praha

REDAKČNÍ RADA / EDITORIAL BOARD

prof. MUDr. Marko Babjuk, CSc. / Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

prof. MUDr. Miloš Brodák, Ph.D. / Urologická klinika LF a FN Hradec Králové

prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D. / Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

doc. MUDr. Jan Doležal, Ph.D. / Oddělení onkologické urologie, Masarykův onkologický ústav Brno

prof. dr hab. n. med. Tomasz Drewno, FEBU / Urology Department, Nicolaus Copernicus Hospital, Bydgoszcz, Poland

prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc., FCMA / Urologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Erik Havranek, MBBS, MD, FEBU, FRCS (Urol) / Consultant Urological Surgeon, Northwick Park Hospital, Harrow a Central Middlesex Hospital, Londýn, GB

doc. MUDr. Richard Fiala, CSc., FEBU, FRCS / Altnagelvin Area Hospital Western Health and Social Care Trust, Londonderry, UK

doc. MUDr. Robert Grill, Ph.D. / Urologická klinika 3. LF UK a FNKV Praha

prof. MUDr. Tomáš Hanuš, DrSc. / Urologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

doc. MUDr. Jiří Heráček, Ph.D., MBA / Urologické oddělení ÚVN, Praha

Piotr L. Chłosta, MD, PhD, DSci, FEBU / Professor and Chairman Department of Urology, Jagiellonian University in Krakow, Poland

doc. MUDr. Radim Kočvara, CSc. / Urologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

prim. MUDr. Oto Köhler, CSc. / Chirurgické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

MUDr. Milan Král, Ph.D. / Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

MUDr. Michaela Matoušková / Urocentrum Praha

doc. MUDr. Ivan Minčík, Ph.D. / Klinika urológie, FZO PU v Prešově, Slovenská republika

PD Dr. habil. Vladimír Novotný, Ph.D. / Urologische klinik, Städtisches Klinikum Görlitz

Peter Nyirády M.D., Ph.D., D.Sc., FEBU / Department of Urology and Centre for Urooncology, Semmelweis University, Budapest

prof. MUDr. Dalibor Pacík, CSc. / Sural Clinic, s. r. o., Brno; Urologie prof. Pacík, s. r. o., Brno

MUDr. Aleš Petřík, Ph.D. / Urologické oddělení FN České Budějovice

doc. MUDr. Kristýna Pivovarová, Ph.D. / Šiklův patologicko-anatomický ústav, LF UK a FN Plzeň

MUDr. Jan Schraml, Ph.D. / Klinika urologie a robotické chirurgie Fakulty zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně

a Krajské zdravotní, a. s. – Masarykovy nemocnice Ústí nad Labem

prof. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D. / Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

prof. MUDr. Ján Švihra, PhD. / Urologická klinika JLF UK a UNM, Martin, Slovenská republika

doc. MUDr. Peter Weibl, Ph.D. / Urologie, Landeskrankenhaus Korneuburg, Rakousko

doc. MUDr. František Zátura, Ph.D. / Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

Peter Zvara, M.D., Ph.D. / Department of Urology and Biomedical Laboratory, University of Southern Denmark Odense, Denmark

Česká urologie

2024 – ročník/volume 28

ISSN 2336–5692

www.czechurol.cz

Vydavatel: Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2

Šéfredaktor: prof. MUDr. Milan Hora, Ph.D., MBA, horam@fnplzen.cz

Nakladatel: Solen, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

Redakce: Mgr. Zdeňka Bartáková, SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

Rukopisy: Posílejte prostřednictvím redakčního systému ACTAVIA na webových stránkách

www.czechurol.cz nebo do redakce na Mgr. Zdeňka Bartáková, bartakova@solen.cz

Grafická úprava a sazba: Michal Bajnok, DTP Solen

Inzerce: Mgr. Veronika Črepová, Urologická klinika UK 3. LF a Thomayerova nemocnice,

Vídeňská 800, 140 00 Praha 4, sekr@cus.cz

Redakční uzávěrka tohoto čísla: 20. 6. 2024



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Určeno odborné veřejnosti. Zasláné příspěvky se nevracejí. Nakladatel získá publikací příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerce odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým, včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

70. KONFERENCE ČUS

Zdroj: město Brno



70. výroční konference České urologické společnosti ČLS JEP

Termín: 16. – 18. 10. 2024

Místo konání: Výstaviště Brno

70. ANNUAL MEETING OF THE CZECH UROLOGICAL SOCIETY

OCTOBER 16 - 18, 2024

EXHIBITION CENTER BRNO

Vážené kolegyně, vážení kolegové, milí přátelé,

po 10 letech zavítá v roce 2024 výroční konference ČUS znovu do Brna. Sedmdesátá výroční konference bude oproti roku 2014 ve znamení mnoha změn. Během uplynulých 10 let totiž značně nabrala na velikosti i významu a navíc po „covidové“ pauze poslední dva ročníky ukázaly, jak je tato akce odbornou veřejností ceněná a jak je účast na ní důležitá. V roce 2014 byl počet registrovaných lékařů 501, letošní výroční konference v Českých Budějovicích se jich zúčastnilo již 619. Počet sester dlouhodobě převyšuje číslo 200 a počet vystavovatelů je vyšší o více než čtvrtinu. S očekáváním ještě hojnější účasti urologů ze všech koutů České republiky, tradičně podpořené kolegy a přáteli ze Slovenska, se proto v Brně poprvé potkáme ve velkorysých prostorech brněnského výstaviště.

Tři říjnové dny budou vyplněny bohatým odborným programem koncipovaným podle ověřeného schématu předchozích setkání, a kromě prezentování nejnovějších poznatků z urologie bude dostatek prostoru pro sdílení výsledků vlastní práce s odbornou urologickou komunitou. A pokud vám zůstane nějaký čas v Brně navíc, určitě se svezte „šalinou“, vychutnejte si výhledy na Brno ze „Špilasu“ a jako přátelé všeho urologického se nezapomeňte vyfotit u brněnského orloje nebo pod sochou Jošta Lucemburského.

Všichni jste srdečně zváni do Brna, 4. nejlepšího studentského města na světě!

Těším se na setkání.

Michal Fedorko

Prezident 70. výroční konference ČUS

Editorial

Vážení a milí kolegové,

je mi velkou ctí, že mohu přispět k právě vycházejícímu číslu našeho časopisu.

V současné době má Česká urologická společnost 825 členů, z toho 150 ve specializační přípravě. Vzhledem k počtu obyvatel České republiky se jedná o poměrně vysoké číslo a v porovnání s ostatními zeměmi EU si nestojíme vůbec špatně. Přesto často slýháme stesky vedoucích urologických pracovišť na nezáměr mladých lékařů posílit naše řady. V některých oblastech republiky je nedostatek urologů až urgentní. Kritická situace je zejména v urologii dětské, kde díky generační výměně některé kraje nemohou poskytnout odpovídající péči.

Rád bych se s vámi podělil o naše zkušenosti se získáváním nových lékařů, absolventů, do oboru urologie.

Fakultní nemocnice Olomouc ve spolupráci s Lékařskou fakultou UP v Olomouci již od roku 2015 nabízí budoucím lékařům, absolventům lékařských fakult v ČR i SR, tzv. absolventský program. Cílem tohoto projektu je standardizovat nástup absolventů lékařských fakult, optimalizovat jejich nábor, zahájit specializační vzdělávání a zajistit následný profesní a odborný rozvoj v souladu s platnou legislativou a potřebami FN Olomouc a LF UP. Nábor je realizován prostřednictvím prezentace vedení FN Olomouc a LF UP na webových stránkách, sociálních sítích a dalšími aktuálně užívanými náborovými prostředky. K tomu účelu vytvořená komise posuzuje předpoklady uchazečů, jejich motivaci, osobnostní i pracovní dispozice pro úspěšné absolvování absolventského programu a potenciál pro pokračování v profesní kariéře lékaře ve FN Olomouc a asistenta LF UP. Pracovní poměr je uzavírán na dobu určitou maximálně jednoho roku, nejdéle však do 30. 6. následujícího kalendářního roku. Výše úvazku je v poměru: 1,0 u FN Olomouc a 0,2 u LF UP. Poskytnutí úvazku není vázáno na systemizaci daného oddělení, absolventa lze tedy přijmout i při plném personálním obsazení kliniky. Mzdové náklady na nové pracovníky jsou hrazeny

přímo ze zdrojů FN a UP Olomouc a nezatěžují rozpočet pracoviště.

Součástí adaptace absolventů je realizace týdenního společného vzdělávacího programu, který je zaměřen na odborně rozvojová témata společná napříč jednotlivými obory a jejich znalost je nutná pro efektivní práci v rámci FN Olomouc a LF UP. Celkem od roku 2015 projevilo o program zájem přes 600 uchazečů, z nichž bylo vybráno přes 300 nových členů lékařských týmů.

Urologická klinika FN Olomouc od roku 2019 až dosud eviduje zájem 15 uchazečů. Dvanácti z nich byla po pohovoru s vedením kliniky nabídnuta pracovní smlouva, kterou akceptovalo 10 lékařů. Všichni nastoupili do pracovního poměru a všem byla po roce absolventského programu nabídnuta klasická pracovní smlouva.

Motivace absolventů lékařských fakult k nástupu na konkrétní pracoviště mají různou povahu. Věřím, že vstřícný přístup dané lékařské fakulty ve spojení s konkrétním nemocničním zařízením může zjednodušit cestu absolventa k zaměstnání. Olomoucký absolventský program takové zjednodušení nabízí. Umožnil nám v posledních letech zcela saturovat personální potřeby Urologické kliniky FN Olomouc. Je možné si jistě představit, že by obdobná spolupráce mohla fungovat i s jinými zdravotnickými zařízeními.

Byl bych potěšen, kdyby vás naše olomoucké zkušenosti inspirovaly.

Přeji vám všem užitečné čtení a hezké léto.

Váš

Igor Hartmann

MUDr. Igor Hartmann, Ph.D.
Urologická klinika FN a UP
v Olomouci
Zdravotníků 248/7,
779 00 Olomouc
Igor.Hartmann@fnol.cz
V Olomouci 11. 6. 2024



Minimálně invazivní roboticky asistovaná nefropexe

Minimally invasive robot assisted nephropexy

Milan Hora, Tomáš Ürge, Olga Dolejšová, Petr Stránský, Adriana Bartoš Veselá, Tomáš Pitra, Hana Sedláčková, Petr Stránský jr., Dominika Šiková

Urologická klinika LF UK a FN Plzeň

Došlo: 5. 4. 2024

Přijato: 23. 5. 2024

Kontaktní adresa:

prof. MUDr. Milan Hora, Ph.D.

Urologická klinika LF UK a FN Plzeň

E. Beneše 13

301 00 Plzeň

e-mail: horam@fnplzen.cz

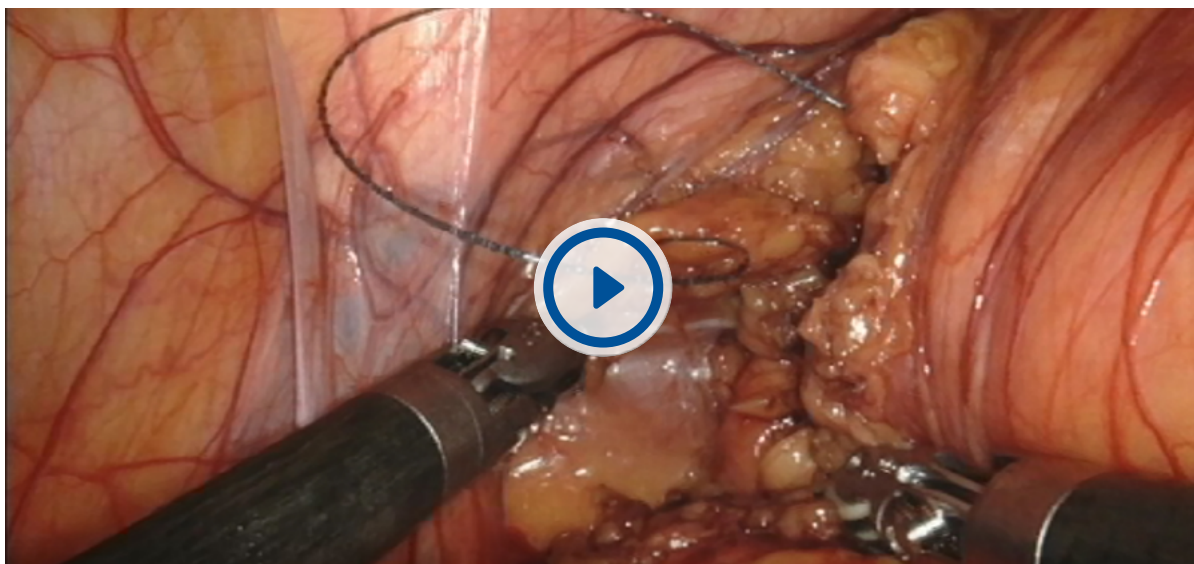
Střet zájmů: Žádný.

Podpora: Karlova univerzita Praha, Lékařská fakulta Plzeň (Cooperatio Program, SURG), Institucionální výzkum Fakultní nemocnice Plzeň (FNPI 00669806).

SOUHRN

Hora M, Ürge T, Dolejšová O, Stránský P, Bartoš Veselá A, Pitra T, Sedláčková H, Stránský P jr, Šiková D. Minimálně invazivní roboticky asistovaná nefropexe.

Cíl: Představit naši současnou techniku minimálně invazivní nefropexe. Řídíme se daty vycházejícími z klinických studií nižší kvality doporučují-



cích laparoskopickou techniku sutury ledvinného pouzdra na konvexitě ledviny.

Materiál, metody: Indikací k operaci jsou symptomatické pacientky s prokázanou nefroptózou při radiologických vyšetřeních (hlavně IVU). Od 12/2004 do 4/2024 byla provedena nefropexie u 37 žen. U 34 na pravé straně, dvakrát na obou stranách a jednou na levé. Prvních 34 bylo laparoskopických a poslední 3 asistované robotem. Již dříve jsme publikovali laparoskopický postup včetně sledování a hodnocení účinnosti metody. Pravostranná laparoskopická nefropexie byla dvakrát kombinována s resekční pyeloplastikou. Laparoskopická technika: Poloha na boku, ev. močový katétr. Pneumoperitoneum je vytvořeno Veresovou jehlou, tlak CO₂ 12 mm Hg. Desetimilimetrový port pro kameru přes pupek a další dva pracovní porty (5 a 3 mm). V Toldtově linii se otevírá pobřišnice. Uvolní se laterální část ledviny a přilehlá břišní stěna. Ledvina je fixována k břišnímu transversálnímu svalu třemi nebo čtyřmi samostatnými otáčkami dlouhodobě vstřebatelným/nevstřebatelným samokotvovacím ostnatým stehem (V-Loc® 180 nebo nevstřebatelný, velikost 2-0, jehla 1/2 26 mm). V prvních 15 případech byly použity tři jednotlivé nevstřebatelné Prolen™ stehy. Peritoneální defekt se uzavře pokračujícím ostnatým vstřebatelným stehem V-Loc® 90. Stehy se zavedou přes trokar 10 mm a extrahují stejným způsobem nebo ihned přes břišní stěnu s předchozím narovnáním jehly. Není použit drén. Pacientka je tři dny v klidu na lůžku. Doporučujeme vyhnout se skákání, jízdě na koni atd. po dobu dvou měsíců. Roboticky asistovaná technika je podobná: Systém daVinci Xi, tři ramena v poloze V (kamera 30° v pupku), porty 8 mm – nůžky/jehlec, bipolární graper Maryland.

Výsledky: Laparoskopická skupina: Průměrný věk 36,9 ± 13,9 (20,0 až 65,1) let. Průměrný BMI 22,3 ± 2,8 (17,3 až 27,9). Průměrná doba operace na jedné straně výkonu 59,2 ± 17,0 (35 až 100), oboustranných výkonů (včetně rotace pacienta) 155 a 150 minut. Všechny výkony byly bez krevních ztrát a předoperačních a pooperačních komplikací. V letech 2022–2024 byly provedeny 3 roboticky asistované nefropexie u žen. Věk 47, 48 a 34 let, BMI 20, 21 a 23, doba operace 32, 31 a 36 min.

Závěr: Laparoskopická/roboticky asistovaná transperitoneální nefropexie s fixací konvexitě ledviny pokračujícím samokotvícím ostnatým stehem je standardem chirurgické léčby nefroptózy na našem pracovišti. Doporučuje se pečlivá disekce a pečlivé uvolnění břišní stěny umožňující bezpečné sešití bez poškození nervů břišní stěny. Robotická varianta se zdá být jednodušší (zejména šití) a rychlejší. Vzhledem k relativní vzácnosti takové operace budou dlouhodobé výsledky u větší skupiny pacientů dosažitelné pouze v multicentrické studii.

KLÍČOVÁ SLOVA

Nefroptóza, nefropexie, laparoskopie, robot.

SUMMARY

Hora M, Üрге T, Dolejšová O, Stránský P, Bartoš Veselá A, Pitra T, Sedláčková H, Stránský P jr, Šíková D. Minimally invasive robot assisted nephropexy.

Objective: To present our contemporary technique of minimally invasive nephropexy. We follow data based on clinical studies of lower quality recommending the laparoscopic technique of suturing of a renal capsule at the convexity of kidney.

Material, methods: Indications for surgery are symptomatic patients with proven nephroptosis on radiological examinations (mainly IVU). From 12/2004 until 4/2024, nephropexy was performed on 37 women. In 34 on the right side, two times on both sides and once on the left. The first 34 were laparoscopic and the last 3 robot-assisted. We have previously published the laparoscopic procedure, including monitoring and evaluating the effectiveness of the method. The right side laparoscopic nephropexy was twice combined with dismembered pyeloplasty. The laparoscopic technique: Flank position, eventually urinary catheter. Pneumoperitoneum is created with a Veres needle, the pressure of CO₂ 12 mm Hg. Ten mm port for the camera through the umbilicus and further two working ports (5 and 3 mm). The peritoneum is opened in Toldt's line. The lateral part of the kidney and the adjacent abdominal wall are cleaned. The kidney is fixed to the abdominal transversal muscle with three or four separate revolutions with long-term absorbable/non-absorbable self-anchoring

barbed stitch (V-Loc® 180 or Non-absorbable, size 2-0, needle 1/2 26 mm). In the first 15 cases, three non-absorbable stitches Prolen™ were used. The peritoneal defect is closed with a running barbed absorbable suture V-Loc® 90. The stitches are introduced through the trocar 10 mm and extracted in the same way or immediately through the abdominal wall with the previous straightening of the needle. No drain is placed. The patient is on bed rest for three days. We recommend avoiding jumping, horse-riding etc. for two months. The robot-assisted technique is similar: System daVinci Xi, three arms in V position (camera 30° in umbilicus), ports 8 mm – scissors/needle driver, bipolar grasper Maryland.

Results: Laparoscopic group: Mean age 36.9 ± 13.9 (20.0 to 65.1) years. Mean BMI 22.3 ± 2.8 (17.3 to 27.9). The mean time of operation on one side procedure 59.2 ± 17.0 (35 to 100), bilateral procedures (including rotation of patient) 155 and 150

minutes. All procedures were without blood loss and peroperative and postoperative complications. In 2022-4, 3 robot-assisted nephropexis in women were performed. Age 47, 48 and 34 years, BMI 20, 21, and 23, time of surgery 32, 31, and 36 min.

Conclusion: Laparoscopic /robot-assisted transperitoneal nephropexy with fixation of convexity of the kidney with running self-anchoring barbed stitch is the standard of surgical treatment of nephroptosis at our department. Meticulous dissection and careful liberation of the abdominal wall enabling safe suturing without damage to nerves of the abdominal wall is recommended. The robotic variant seems to be easier (especially suturing) and faster. Due to relatively rarity of such surgery, long term results in a bigger group of patients will be only achievable in a multicentre trial.

KEY WORDS

Nephroptosis, nephropexis, laparoscopy, robot.

LITERATURA

1. Tůma J, Kotal M, Motíl I, et al. Laparoskopická nefropexie – moderní a efektivní metoda fixace migrující ledviny. Ces Urol. 2003; 7: 54.
2. Kolombo I, Hrubý M, Porš J, et al. Retroperitoneoskopická nefropexie pro ren migrans – technické aspekty a výsledky. Ces Urol. 2006; 10: 16.
3. Hora M, Eret V, Stránský P, et al. Laparoskopická nefropexie – technika pomocí tří nevstřebatelných stehů. Ces Urol. 2010; 14(1): 32–9.
4. Hora M, Procházková K, Šobrová A, et al. Laparoskopická nefropexie. Ces Urol. 2016; 20(3): 189–91.

Dlaždicobuněčný karcinom penisu – etiologie, imunitní mikroprostředí a nové prognostické markery

Squamous cell carcinoma of penis – etiology, immune microenvironment and prognostic markers

Nicolette Zavillová¹, Jan Hrudka², Roman Zachoval¹

¹Urologická klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

²Ústav patologie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Došlo: 29. 4. 2024

Přijato: 14. 5. 2024

Kontaktní adresa:

MUDr. Nicolette Zavillová, MBA
Urologická klinika 3. lékařské fakulty Univerzity
Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice,
Václavská 800
140 59 Praha 4 – Krč
e-mail: nicolette.zavillova@ftn.cz

Střet zájmů: Autoři prohlašují, že nejsou ve vztahu k článku ve střetu zájmů.

Podpora: Článek byl podpořen Agenturou pro zdravotnický výzkum České republiky, příjemce: FNKV, řešitel: MUDr. Jan Hrudka, Ph.D., číslo grantu NU21J-03-00019.

Hlavní stanovisko: Nádory penisu patří mezi poměrně vzácná onkologická onemocnění se značně variabilní prognózou. Aktuálně je nejdůležitějším ukazatelem prognózy postižení regionálních lymfatických uzlin, které nemusí být při klinickém vyšetření nalezeno. Toto sdělení shrnuje přehled aktuálních a nově zkoumaných prognostických a terapeuticko-

-indikačních markerů dlaždicobuněčného karcinomu penisu na histologické, imunohistochemické a molekulární úrovni.

Major statement: Penile cancer is a relatively rare malignancy with a highly variable prognosis. Currently, the most important prognostic indicator is the involvement of regional lymph nodes, which may not be identified during clinical examination. This review summarizes both established and emerging prognostic and therapeutic markers of penile squamous cell from the histological, immunohistochemical and molecular perspectives.

SOUHRN

Zavillová N, Hrudka J, Zachoval R. Dlaždicobuněčný karcinom penisu – etiologie, imunitní mikroprostředí a nové prognostické markery.

Nádory penisu patří mezi poměrně vzácná onkologická onemocnění se značně variabilní prognózou. Nejdůležitějším ukazatelem nádorově specifického přežití (cancer specific survival, CSS) je postižení regionálních lymfatických uzlin, které nemusí být při klinickém vyšetření či konvenčními zobrazovacími metodami identifikováno. Z toho důvodu jsou v současnosti zkoumány nové

prognostické a terapeuticko-indikační markery dlaždicobuněčného karcinomu penisu (penile squamous cell carcinoma, SCC) na histologické, imunohistochemické a molekulární úrovni. Ačkoliv WHO klasifikuje pSCC na HPV-asociovaný a HPV-independentní, vliv HPV statutu na prognózu je podle řady studií a našich dat sporný. V naší studii byl zjištěn negativní prognostický vliv nádorového grade buddingu na celkové přežití (overall survival, OS) i CSS. Nádorový budding byl u SCC asociován s metastatickým postižením regionálních lymfatických uzlin. Prognostický význam infiltrace imunitními buňkami u pSCC zkoumá jen málo relevantních studií. V naší studii byl řídký/chybějící lymfocytární lem signifikantně asociovaný s kratším OS i CSS. Mutovaný profil p53 koreluje s agresivním fenotypem a nepříznivou prognózou u mnoha typů nádorů včetně pSCC. V naší práci jsme potvrdili jeho negativní prognostický dopad na OS i CSS. Vysoká nádorová mutační nálož (tumor mutational burden, TMB) byla asociovaná s kratším OS, s vysokou expresí programmed death ligandu 1 (PD-L1) a HPV/p16 negativitou. Nález časté PD-L1 positivity u HPV-negativních nádorů s vysokým TMB ilustruje onkogenezi pSCC v souvislosti s chronickým zánětem, vysokým množstvím získaných mutací a produkcí neoantigenů (PD-L1) a činí z nemocných s HPV-independentními SCC kandidáty anti-PD-1/PD-L1 léčby. Popsané znaky, jako je nádorový budding, lymfocytární infiltrát a p53, korelují s přežitím významněji než pT stadium, histopatologický grade nebo morfologický subtyp karcinomu penisu.

KLÍČOVÁ SLOVA

Dlaždicobuněčný karcinom penisu, HPV, prognóza, budding, tumor infiltrující lymfocyty.

SUMMARY

Zavillová N., Hrudka J., Zachoval R. Squamous cell carcinoma of penis – etiology, immune micro-environment and prognostic markers.

Penile cancer is a relatively rare malignancy with a highly variable prognosis. The most important indicator of cancer specific survival (CSS) is the involvement of regional lymph nodes, which may

not be identified during clinical examination or by conventional imaging methods. For that reason, new prognostic and therapeutic markers of penile squamous cell carcinoma (SCC) are currently being investigated at the histological, immunohistochemical and molecular level. Although the WHO classifies penile SCC into HPV-associated and HPV-independent, the prognostic impact of HPV status remains questionable according to several studies and our data. In our study, a negative prognostic effect of tumour grade budding on overall survival (OS) and CSS was found. Tumour budding has been associated with the metastatic involvement of regional lymph nodes in penile SCC. A few relevant studies have investigated the prognostic significance of immune cell infiltration in pSCC. In our study, a non-brisk/absent lymphocyte infiltrate was significantly associated with shorter OS and CSS. Mutated p53 profile correlates with aggressive phenotype and poor prognosis in many tumour types including penile SCC. Our data confirmed its negative prognostic impact on both OS and CSS. High tumour mutational burden (TMB) was associated with shorter OS, with high programmed death ligand 1 (PD-L1) expression and HPV/p16 negativity. The PD-L1 positivity enrichment in HPV-negative tumours harboring high TMB illustrates pSCC oncogenesis in association with chronic inflammation, high amount of acquired mutations, and neoantigen (PD-L1) production. This discovery suggests that patients with HPV-independent SCC could be suitable candidates for anti-PD-1/PD-L1 treatment. In summary, tumour budding, tumour lymphocytic infiltration and p53 show a stronger correlation with survival outcomes compared to factors such as pT stage, histopathological grade or morphological subtype in penile carcinoma.

KEY WORDS

HPV status, prognosis, squamous cell carcinoma, tumor budding, tumor infiltrating cells.

.....

ÚVOD

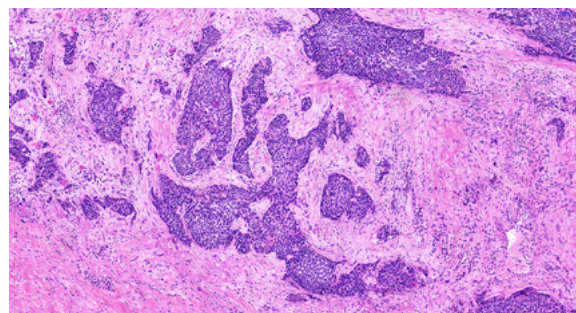
Zhoubné nádory penisu patří ve vyspělých zemích mezi poměrně vzácná nádorová onemocnění s celkovou incidencí 0,94/100 000 mužů v Evropě (1), incidence stoupá s věkem s maximem v šesté dekádě života (2). V naprosté většině případů jde o dlaždicobuněčný karcinom (squamous cell carcinoma, SCC) (3). Karcinom penisu je charakterizován značně variabilní prognózou a je spojen se signifikantní morbiditou (4). Často je diagnostikován v pokročilém stadiu s metastázami (5), u některých pacientů se však vyskytuje pouze lokální onemocnění. V posledních desetiletích nedošlo v západním světě k podstatnému zlepšení morbidity a mortality (6, 7). Některé studie popisují pomalu rostoucí incidenci a mortalitu zejména u mladých mužů, 5leté přežití je cca u 60 % (7). Nárůst výskytu může souviset se sexuálně přenosnou infekcí lidskými papilomaviry (HPV), která je etiologicky spojena s částí SCC penisu. Ve srovnání s jinými nádory jsou pacienti s karcinomem penisu mimo jiného zatíženi psychosexuální tísní, pocitem mutilace a ztrátou mužství. V současné době probíhá poměrně intenzivní výzkum prognostických znaků karcinomu penisu, které by vedle TNM stagingu a histopatologického gradingu umožnily efektivní stratifikaci nemocných a plánování terapie. Současná WHO klasifikace z roku 2022 rozlišuje HPV-asociovaný a HPV-independentní karcinom (8). HPV-asociovaný karcinom zahrnuje bazaloidní (Obr. 1), papilárně bazaloidní, bradavičnatý (warty), bradavičnatě-bazaloidní, světlobuněčný a lymphoepithelioma-like morfologické subtypy. Varianty HPV-independentního karcinomu penisu jsou dlaždicobuněčný karcinom obvyklého typu, pseudohyperplastický, pseudoglandulární, verukózní, carcinoma cuniculatum, papilární, adenoskvamózní, sarkomatoidní a smíšený karcinom (9) (Obr. 2).

HPV-asociovaný karcinom je charakterizován difúzní silnou expresí onkoproteinu p16, který lze detekovat imunohistochemicky, nádor je asociovaný s prekancerózní lézí s morfologií skvamózní intraepiteliální léze vysokého stupně (HSIL)/nediferencované (obvyklé) penilní intraepiteliální neoplazie (uPeIN) s pozitivitou p16. HPV-independentní

karcinom je p16-negativní, jeho prekurzorem je diferencovaná/simplexní penilní intraepiteliální neoplazie (dPeIN), rovněž p16-negativní. Prognostický význam HPV statutu je v karcinomu penisu diskutabilní (viz dále). Tento článek shrnuje aktuální trendy ve výzkumu nových prognostických a terapeuticko-indikačních znaků SCC penisu, které mohou být stanoveny histologickými, imunohistochemickými a molekulárně genetickými metodami.

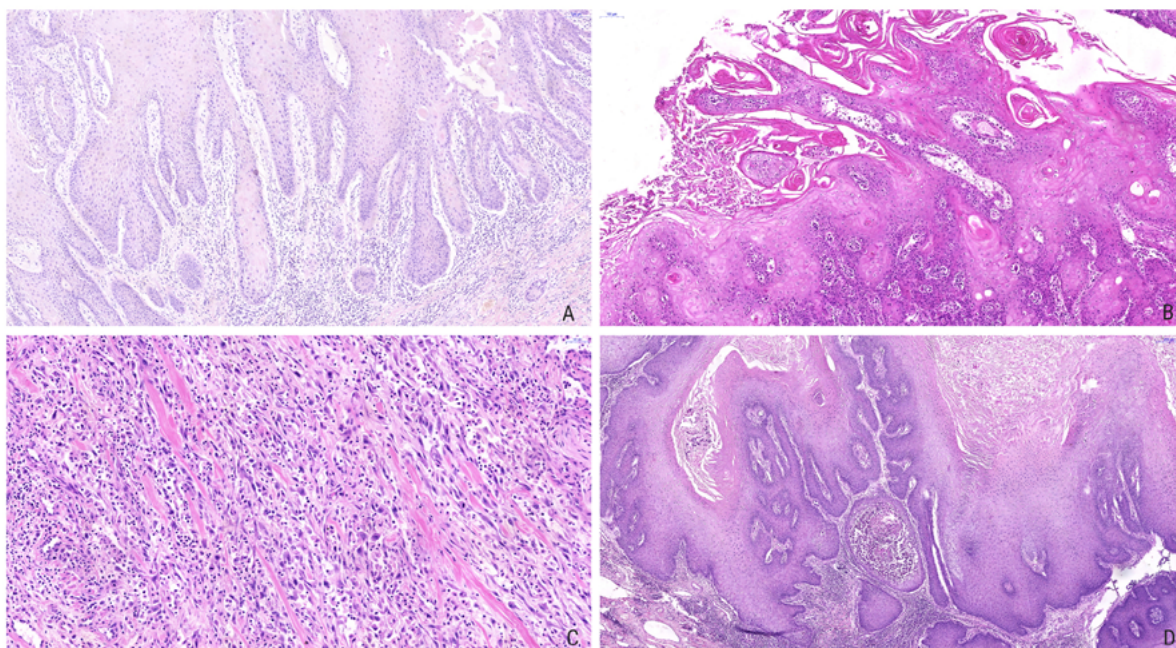
TRADIČNÍ PROGNOSTICKÉ MARKERY DLAŽDICOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PENISU

Základním prognostickým faktorem karcinomu penisu zůstává histopatologický grading a staging v rámci TNM klasifikace (10). Zásadním a nejdůležitějším nepříznivým prognostickým znakem je přítomnost regionálních (tříselných) uzlinových metastáz (11, 12), při jejichž nálezů je doporučena adjuvantní chemoterapie po chirurgickém odstranění nádoru (13). Mezi další tradiční nepříznivé prognostické faktory patří lymfovaskulární invaze a vysoký histopatologický grade (4), který je tradičně třístupňový (1–3). SCC grade 1 (včetně verukózního karcinomu) vykazuje dobrou diferenciaci (podobá se epidermis), rohování a vyzrávání nádorového epitelu, jaderné atypie jsou mírné nebo chybí. SCC grade 2 je mezistupněm mezi G1 a G3 karcinomy, je uspořádán v neprá-

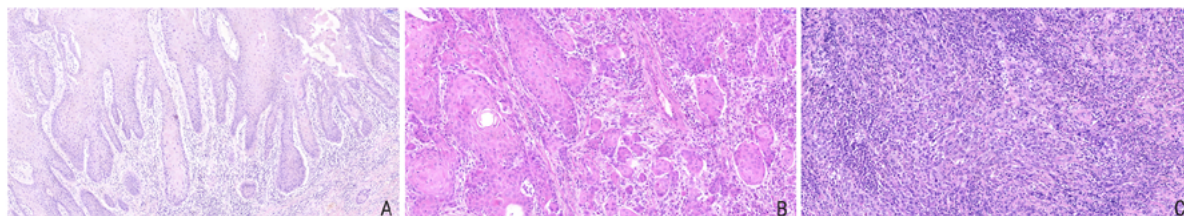


Obr. 1. HPV-asociovaný karcinom penisu – bazaloidní typ, barvení Hematoxilin-Eosin (HE), zvětšeno 10×

Fig. 1. HPV-associated penile carcinoma – basaloid type, Hematoxylin-Eosin staining, magnification 10×



Obr. 2. HPV-independentní karcinom penisu, barvení HE, A – dlaždicobuněčný karcinom, zvětšeno 10×, B – papilární karcinom, zvětšeno 10×, C – sarkomatoidní karcinom, zvětšeno 20×, D – verukózní karcinom, zvětšeno 5,9×
Fig. 2. HPV-independent penile carcinoma, HE staining, A – squamous cell carcinoma, magnified 10×, B – papillary carcinoma, magnified 10×, C – sarcomatoid carcinoma, magnified 20×, D – verrucous carcinoma, magnified 5.9×



Obr. 3. Grading karcinomu penisu, barvení HE, A – karcinom penisu G1, zvětšeno 10×, B – karcinom penisu G2, zvětšeno 20×, C – karcinom penisu G3, zvětšeno 20×
Fig. 3. Penile carcinoma grading, HE staining, A – penile carcinoma G1, magnified 10×, B – penile carcinoma G2, magnified 20×, C – penile carcinoma G3, magnified 20×

videlných čepech s rohověním a částečnou maturací. Grade 3 SCC (včetně basaloidních a sarkomatoidních) má solidní, trámčitou či disociovanou stavbu, rohovění/vyzrávání je ojedinělé nebo chybí a zastihujeme anaplastické buňky s výraznými jadernými atypii a hojnou mitotickou aktivitou (14) (Obr. 3).

V naší studii, zahrnující 152 pacientů s penilním SCC, však nebyl prokázán signifikantní vliv pT stadia (binarizovaně pT1+2 versus pT3+4) ani morfologického subtypu na celkové přežití (overall survival, OS). Signifikantní vliv na krat-

ší OS měla invaze do lymfatik (hazard ratio / HR = 1,95, $p = 0,0099$) a žilní invaze (HR = 2,96, $p = 0,00047$). Přežití specifické pro nádor (cancer specific survival, CSS) bylo signifikantně kratší u případů s lymfatickou (HR = 4,25, $p < 0,001$), žilní (HR = 2,72, $p = 0,025$) a perineurální invazí (HR = 4,81, $p < 0,001$) a v pokročilém pT3+4 stadiu (HR = 3,02, $p = 0,006$) (15).

Metastatické postižení regionálních lymfatických uzlin bylo jako zásadní independentní prediktor kratšího celkového přežití popsáno již dříve v univariální (HR = 8,24, $p = 0,047$) i mul-

tvariantní ($HR = 8,4$, $p = 0,045$) Coxově regresi na kohortě 103 pacientů s karcinmem penisu (16). Naše práce pak potvrzuje kratší OS ($HR = 2,45$, $p = 0,048$) i CSS ($HR = 5,1$, $p = 0,008$) při postižení regionálních lymfatických uzlin (15). Předpokládá se, že již při stanovení diagnózy má 25 % pacientů mikrometastázy v lymfatických uzlinách, které při základním klinickém vyšetření unikají (17).

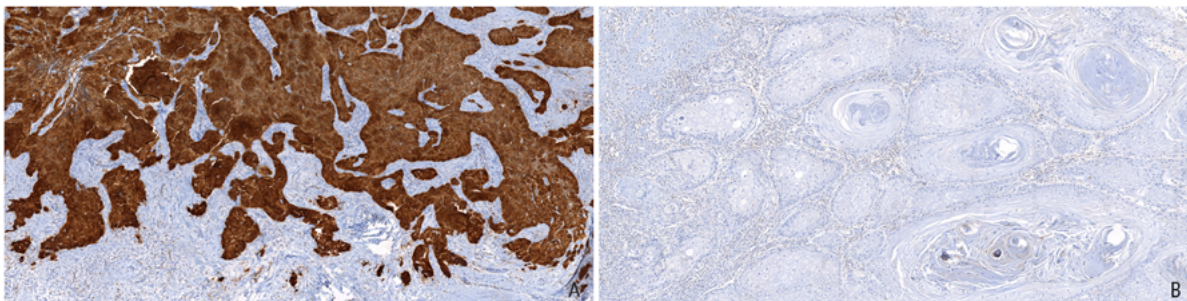
Pokud jde o histomorfologický subtyp, dosud největší sestava 333 pacientů s SCC penisu popisuje horší prognózu nemocných se sarkomatooidním, basaloidním a adenoskvamózním subtypem, naopak lepší u verukózního karcinomu (18). V našem souboru 152 pacientů, v němž byl z morfologických subtypů ve statisticky relevantním množství zastoupen pouze basaloidní+warty+warty-basaloidní ($n = 20$) a verukózní karcinom ($n = 19$), prognostický význam prokázán nebyl (15).

Léčebnou metodou časných stadií karcinomu penisu je co nejšetrnější odstranění nádorové masy při zachování orgánu. Pokud se ale toto onemocnění zachytí v pokročilém stadiu, chirurgická léčba není dostatečná a musí se kombinovat s onkologickou systémovou terapií (27). V současné době probíhá poměrně intenzivní výzkum genetického pozadí karcinomu penisu (20–22), prognostický význam jednotlivých genetických alterací dosud komplexně popsán nebyl.

HPV STATUS

WHO klasifikuje SCC penisu od roku 2022 dle HPV statutu, na HPV-asociovaný a HPV-independentní karcinom. Pro adekvátní klasifikaci je podle WHO vhodná imunohistochemie onkoproteinu p16(INK4a) nebo molekulární průkaz HPV metodou PCR (8) (Obr. 4).

Imunohistochemie na p16 dosahuje 79,6% senzitivity a 81,5% specifity, vztaženo k PCR na HPV v SCC penisu (23). SCC asociované s HPV tvoří v různých studiích asi 30–80 % karcinomů penisu (14, 24). Metaanalýza 52 studií na 4 199 nemocných popisuje HPV pozitivitu v 50,8 % karcinomů penisu (23), nejčastějším sérotypem je HPV16 (63,8 %), následovaný HPV6 (8,1 %) a HPV18 (6,9 %). HPV jsou malé (50 nm) dvouvláknové DNA viry složené z 8kbp genomu, který obsahuje několik časných genů (E1–7) odpovídající regulaci životního cyklu viru a pozdních genů kódujících kapsidové proteiny (25). Po úspěšné vazbě na heparan sulfátové proteoglykanové receptory dochází k internalizaci HPV do genomu epitelových buněk. Virové proteiny E6 a E7 narušují buněčný cyklus inhibicí inhibitorů cyklin dependentních kináz a degradací p53 proteinu. P53 je transkripční faktor startující klidovou fázi buněčného cyklu, opravy DNA, aktivaci autofagie a apoptózy u buněk s poškozenou DNA. Fyziologicky je exprese p53 down-regulována ubiquitinací mediovanou MDM2 a MDMX (26). Ztráta funkčního p53, ať už na podkladě mutace



Obr. 4. HPV status stanoven imunohistochemicky expresí onkoproteinu p16(INK4a), barvení monoklonální protilátkou proti p16, zvětšeno 10×, A – HPV-asociovaný (p16 pozitivní) karcinom penisu, B – HPV-independentní (p16 negativní) karcinom penisu

Fig. 4. HPV status determined by immunohistochemical expression of oncoprotein p16(INK4a), staining with monoclonal antibody against p16, magnified 10×, A – HPV-associated (p16 positive) penile carcinoma, B – HPV-independent (p16 negative) penile carcinoma

nebo HPV-indukované degradace, vede k maligní transformaci buňky. Virový protein E7 pak inaktivuje Rb1 protein, což vede k overexpresi genu Cyclin-dependent kinase inhibitor 2 A (CDKN2A), jehož produktem je p16 protein, vysoce exprimovaný v HPV-asociovaných dysplaziích a karcinomech (27). CDKN2A je tumor supresorový gen, jeho produkt p16 protein se váže na cyklin dependentní kinázu 4 (CDK4) a inhibuje její interakci s cyclinem D. Tato inhibice brání fosforylaci Rb1 a výsledkem je narušený přechod buněčného cyklu z G1 (dělicí) fáze do S (klidové) fáze – toto vyústí ve zvýšenou proliferaci a vznik nádorové buňky. Stejně jako u SCC hlavy a krku nebo SCC vulvy, HPV-asociovaný SCC souvisí s nediferencovanou skvamózní intraepiteliální lézí (SIL) a expresí onkoproteinu p16. Pozitivní imunohistochemie p16 je spolehlivým a robustním znakem HPV asociovaných SCC (27).

HPV-negativní SCC (asi polovina nádorů) je asociovaný s diferencovanou dysplazií (d-PeIN), chronickým zánětem, špatnou hygienou genitálu a některými environmentálními faktory (chudoba, kouření). Chronický zánětlivý proces pak vede k produkci volných radikálů a oxidačnímu genotoxickému stresu, ke vzniku nádoru pak pravděpodobně vede kumulace mnohočetných sporadických mutací (28).

Ačkoliv je role HPV v karcinogenezi nádorů penisu jednoznačná, prognostický význam samotného HPV statutu je u SCC penisu (na rozdíl od karcinomů hlavy a krku) sporný. Gunia et al. popisují v kohortě 102 pacientů příznivý prognostický vliv p16 (HPV) positivity s pětiletým přežitím 73 % versus 57 %, $p = 0,011$ (29). Ferrándiz-Pulido et al. dokumentují na 82 nemocných nesignifikanční trend příznivější prognózy u p16+ karcinomů (30). Steinestel et al. na 58 pacientech rovněž nenašli signifikantní vliv HPV na přežití (31), stejně tak ani Tang et al. na 119 nemocných (32) ani naše studie analyzující expresi p16 imunohistochemicky (15).

NÁDOROVÝ BUDDING

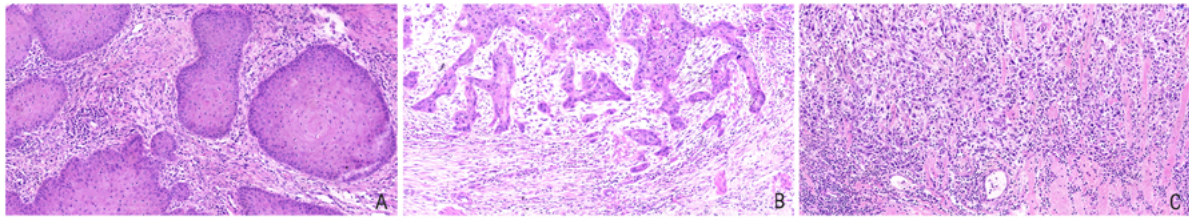
Nádorový budding znamená „odkapávání“ či „pučení“ jednotlivých nádorových buněk nebo malých

skupin (méně než 5 buněk) do okolního stromatu, většinou na invazním čele nádoru. Budding pravděpodobně představuje mechanismus, kterým se nádorové buňky dostávají do lymfatických a krevních cév na začátku metastatického procesu. Budding byl popsán v roce 2002 u kolorektálního karcinomu jako nepříznivý prognostický faktor (33). U kolorektálního karcinomu byl roku 2016 standardizován jako levný a efektivní prognostický marker, který má být obligátní součástí histopatologického nálezu (34). V řadě studií je nádorový budding popsán jako nepříznivý prognostický faktor dalších nádorů, např. jícnu, pankreatu nebo děložního čípku.

U karcinomu penisu je literatura zaměřená na budding zatím chudá. Nádorový budding popsal Derani et al. v asociaci s metastatickým postižením regionálních lymfatických uzlin na souboru 109 pacientů (35). V naší studii byl zkoumán vliv nádorového buddingu na OS a CSS. Byla použita standardní metoda používaná u kolorektálního karcinomu (34), kdy patolog hledá zorné pole 20x s největším počtem nádorových „budů“, tedy jednotlivých buněk nebo shluků obsahujících < 5 buněk (Obr. 5).

Při rozdělení dvoustupňovou (low budding < 5 nádorových buněk versus high budding ≥ 5 nádorových buněk) a třístupňovou (low budding [0–4] vs. moderate budding [5–9] vs. high-grade budding [> 9]) škálou byl zjištěn negativní prognostický vliv na OS u dvoustupňového (střední doba přežití = 5,5 vs. 8,1 roku, HR = 1,94, $p = 0,0067$) i třístupňového (střední doba přežití = 4,0 vs. 8,1 vs. 6,7 roku, $p = 0,011$) systému. High budding v dvoustupňovém systému byl asociovaný s kratším OS i CSS (HR = 2,87, $p = 0,008$) v univariantské i multivariantské analýze. High budding byl významně asociovaný s lymfatickou, žilní i perineurální invazí, pokročilým pT a pN stadiem, vysokým gradem a p53 mutovaným profilem (viz dále) (15) (Obr. 6).

Ačkoliv studií zaměřených na budding u SCC penisu je málo a metaanalýzy chybí, doporučujeme zařazení tumor buddingu do základního histopatologického vyšetření, protože v naší práci koreloval s prognózou více než pT stage a histopatologický grade.



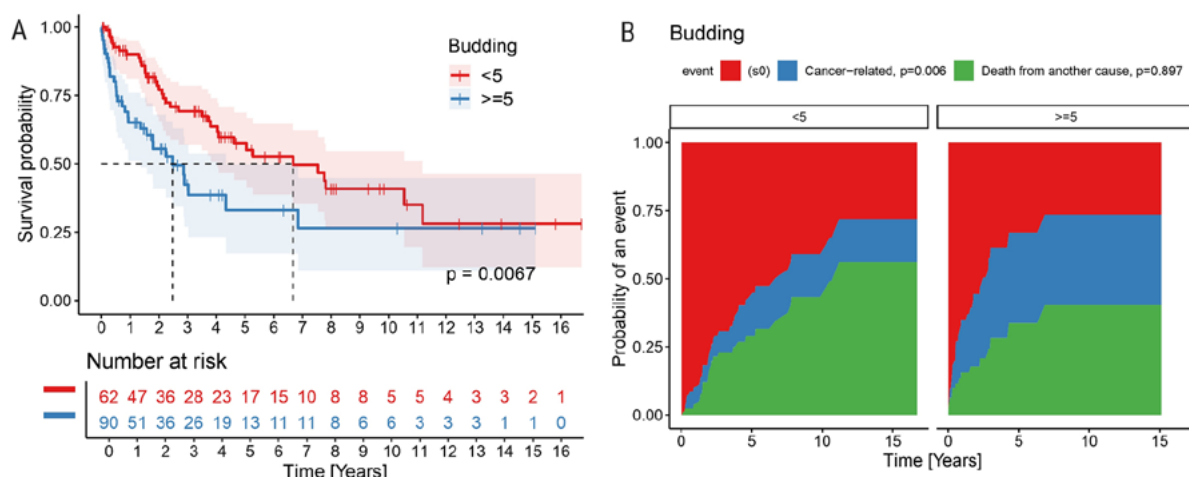
Obr. 5. Nádorový budding u karcinomu penisu, barvení HE, zvětšeno 20×, A – No budding, B – Low/moderate budding, C – High budding

Fig. 5. Tumor budding in penile carcinoma, HE staining, magnified 20×, A – No budding, B – Low/moderate budding, C – High budding

INFILTRACE IMUNITNÍMI BUŇKAMI

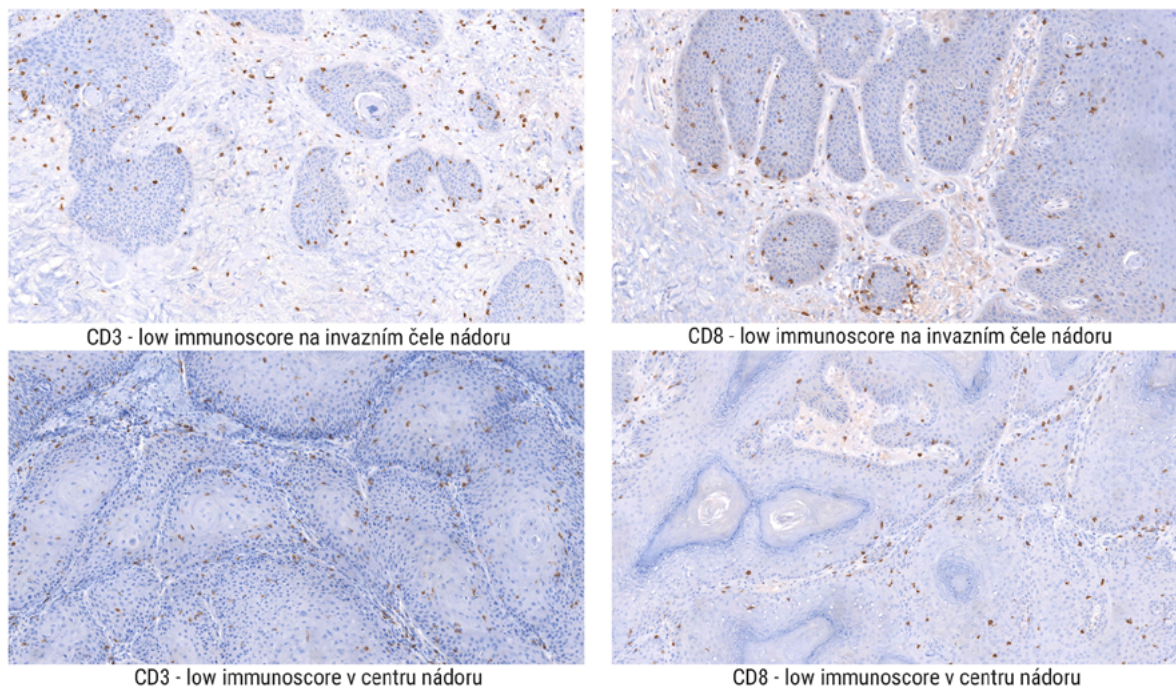
Obecně vzato, prognostický význam nádorového stagingu a gradingu stojí na předpokladu, že nádorová progresse záleží výlučně na nádorových buňkách. Již Rudolf Virchow, jeden ze zakladatelů moderní patologie, popsal v roce 1863 v nádorových tkáních „lymforetikulární infiltrát“, a stal se tak otcem myšlenky interakce mezi zánětlivým a nádorovým procesem (36). Nádory kromě morfologicky svérázných nádorových buněk samotných obsahují také imunitní buňky ve variabilním množství, od ojedinělých leukocytů po hustou zánětlivou

celulizaci. Solidní tumory jsou běžně infiltrovány různými typy imunitních buněk: B- i T-lymfocyty, NK buňkami, dendritickými buňkami, makrofágy, neutrofilů, eosinofilů či mastocytů. Ačkoliv chronický zánět s přítomností lymfocytů může být rizikovým faktorem či spouštěčem maligního nádoru, vysoké množství lymfocytů v nádorové tkáni bylo identifikováno jako znak příznivé prognózy, např. u karcinomu plic, prsu, ovaria, hlavy a krku, jícnu, močového měchýře či kolorekta, u maligního melanomu či různých lymfomů (37). Lymfocytární celulizaci v nádoru lze chápat spíše jako reakci na antigenní modulaci nádorových buněk, např. při produkci nových antigenů, či úchylnou strukturu



Obr. 6. Vliv nádorového buddingu na OS a CSS, A – Kaplan-Meierova křivka ukazující negativní prognostický význam high grade buddingu na dvoustupňové škále na celkové přežití, B – Aalen-Johansenova křivka ukazující dopad high grade buddingu na nádorově specifické přežití (15), proporci úmrtí asociovaných s karcinomem penisu vyjadřuje modrá plocha

Fig. 6. Impact of tumor budding on OS and CSS, A – Kaplan-Meier curve showing the negative prognostic significance of high grade budding on a two-tiered scale on overall survival, B – Aalen-Johansen curve showing the impact of high grade budding on cancer specific survival (15), the proportion of deaths associated with penile cancer is represented by the blue area



Obr. 7. Low immunoscore, barveno imunohistochemicky protilátkou proti CD3 a CD8, zvětšeno 20×

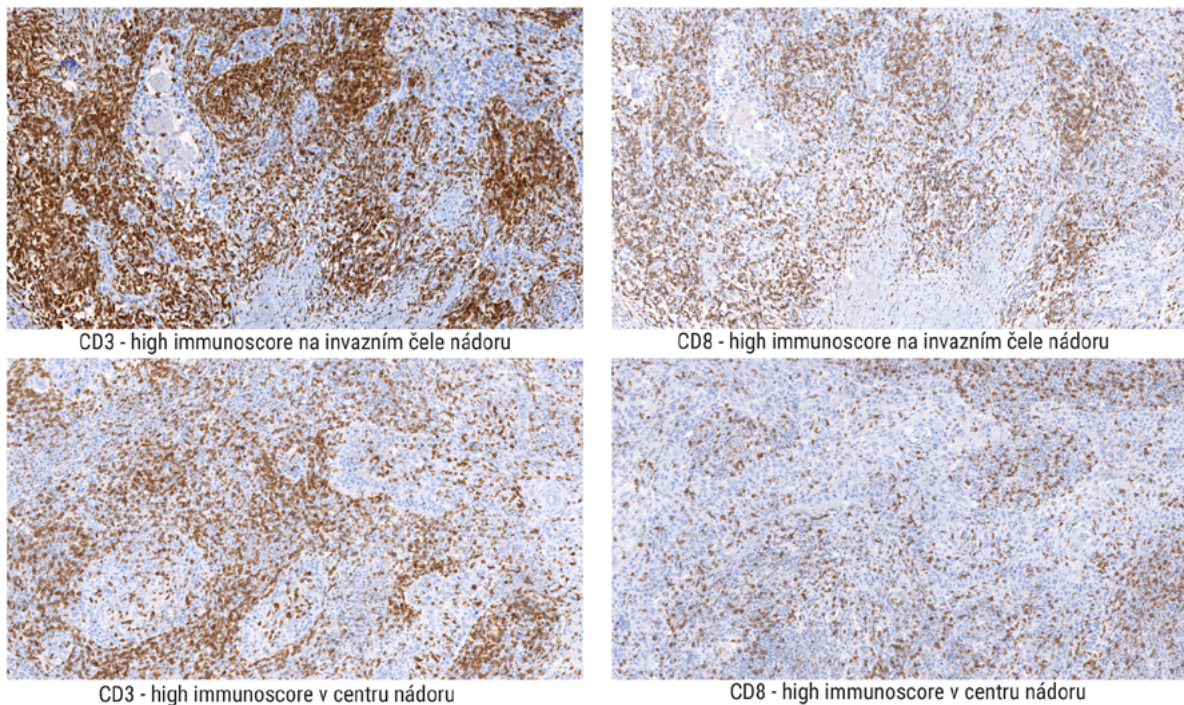
Fig. 7. Low immunoscore, stained immunohistochemically with antibody against CD3 and CD8, magnified 20×

major histocompatibility komplexu danou velkým množstvím somatických DNA mutací, než jako výraz aktivní kontroly nádorové progresy imunitním systémem hostitele (37). Příznivý prognostický vliv je pak u nádorů připisován CD8+ cytotoxickým T-buňkám, Th1 helpers produkujícím interferon- γ , M1 makrofágům, DC1 dendritickým buňkám a NK buňkám. Imunosupresivní efekt mají naopak Th2 helpery, M2 makrofágy, DC2 dendritické buňky a regulační FOXP3+ T-buňky produkující IL-10 a TGF β (38). Role B-lymfocytární imunity je oproti T-buněčné méně jasná. V posledních letech získává význam rovněž imunoterapie onkologických onemocnění, jejíž efekt je dán modulací protinádorové imunitní odpovědi hostitele. Charakter imunitního mikroprostředí hraje důležitou roli v určení chování nádoru, možné terapie a prognózy.

Studie zkoumající prognostický vliv tumor infiltrujících lymfocytů (zejména T-buněk) v solidních nádorech se vyznačují značnou variabilitou metod kvantifikace lymfocytů a jejich subpopulací, odlišnými skórovacími systémy s použitím semikvantitativních subjektivních schémat a také se značnou subjektivitou výběru zorného pole v mikroskopickém preparátu, kde jsou lymfocyty počítány. S cílem překonat tuto variabilitu byla na kolorek-

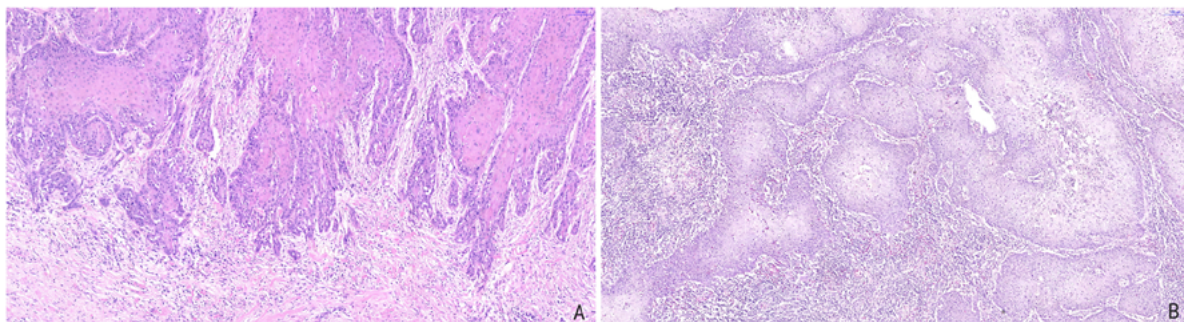
tálním karcinomu vyvinuta metoda Immunoscore, kdy jsou objektivně spočítány lymfocyty pomocí metod digitální patologie ve scanu imunohistochemického preparátu. Immunoscore pracuje vždy se dvěma lymfocytárními markery (např. CD3, CD8, CD45RO, ...), v preparátu jsou pak počítány buňky s jasnou membránovou pozitivitou na 1 mm² zvlášť v centru nádoru a zvlášť na invazním čele (Obr. 7, 8). Studovaná kohorta je pak rozdělena podle mediánu počtu lymfocytů/mm² na low/high v obou markerech a v obou oblastech nádoru (centrum/invazní čelo). Podle toho, jestli je konkrétní případ high ve všech čtyřech, ve třech, dvou, v jednom nebo v žádném, je zařazen do Immunoscore skupiny I0–I4 (39). Většina studií zaměřených na nádorové imunitní mikroprostředí, včetně naší, se zaměřuje na tumor infiltrující T-lymfocyty.

Jen málo relevantních studií se zaměřuje na prognostický význam imunitních buněk v SCC penisu. Mezi komponenty imunitního mikroprostředí, které mají vliv na prognózu SCC penisu, patří přítomnost tumor infiltrujících makrofágů a cytotoxických a regulačních T-lymfocytů (TILs) (40). V naší práci jsme se zaměřili na prognostický význam tumor infiltrujících lymfocytů u SCC penisu. Subjektivně byla hodnocena denzita



Obr. 8. High Immunoscore, barveno imunohistochemicky protilátkou proti CD3 a CD8, zvětšeno 20×

Fig. 8. High Immunoscore, immunohistochemically stained with antibody against CD3 and CD8, magnified 20×



Obr. 9. Lymfocytární lem, barvení HE, zvětšeno 20×, A – non-brisk, B – brisk

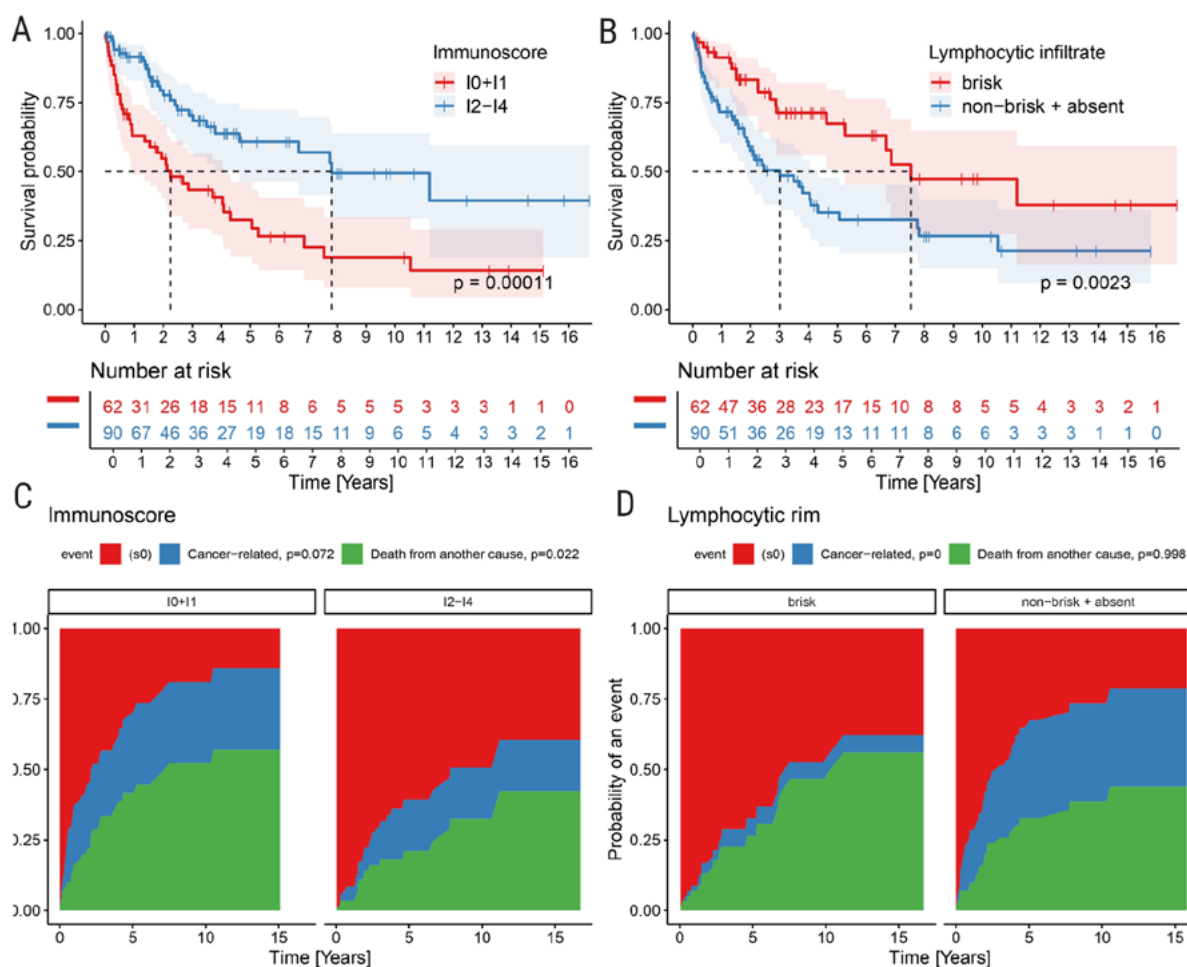
Fig. 9. Lymphocytic infiltrate, HE staining, magnified 20×, A – non-brisk, B – brisk

lymfocytárního lemu v hematoxylin-eosinem barvených řezech dvěma patologi s užitím Clarkova schématu u maligního melanomu (41), kdy patolog hodnotí lymfocytární lem jako denzní (brisk), řídký (non-brisk) nebo nepřítomný (absent) (Obr. 9).

Non-brisk/absent lymfocytární lem byl signifikantně asociovaný s kratším OS (střední doba přežití = 5,6 versus 9,4 roku, HR = 2,22, $p = 0,0023$) i CSS (HR = 6,37, $p = 0,002$) v univariantsní i multivariantsní analýze. Nízké immunoscore T-lymfocytů zobrazených imunohistochemicky (CD3, CD8) mělo při binarizaci (I0 + 11 vs. I2 - 4) signifikantní vliv na kratší

OS (střední doba přežití = 4,5 vs. 9,4 roku, HR = 2,5, $p = 0,00011$), nikoliv na CSS, pro což nemáme uspokojivé vysvětlení (Obr. 10). Řídký či nepřítomný lymfocytární infiltrát byl významně asociovaný s úmrtím do 5 let, lymfatickou invazí, pokročilým T-stadiem ($pT3 + 4$) a vysokým gradem (15).

Dále jsme se zabývali prognostickým významem tumor infiltrujících T-lymfocytů, které exprimují common T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA4). CTLA-4 je exprimován aktivovanými efektorovými CD8+ T-buňkami, jeho hlavní fyziologickou rolí je patrně modulace CD4+ T-buněk a posílení imunosupresivní aktivity regulačních



Obr. 10. Vliv Immunoscore a lymfocytárního lemu na OS a CSS, A – Kaplan-Meierova křivka ukazující negativní prognostický význam low immunoscore na celkové přežití, B – Kaplan-Meierova křivka ukazující negativní prognostický význam non-brisk/absent lymfocytárního lemu na celkové přežití, C – Aalen-Johansenova křivka ukazující dopad low immunoscore na nádorově specifické přežití, D – Aalen-Johansenova křivka ukazující dopad non-brisk/absent lymfocytárního lemu na nádorově specifické přežití (15), proporci úmrtí asociovaných s karcinomem penisu vyjadřuje modrá plocha

Fig. 10. Impact of Immunoscore and lymphocytic infiltrate on OS and CSS, A – Kaplan-Meier curve showing the negative prognostic significance of low immunoscore on overall survival, B – Kaplan-Meier curve showing the negative prognostic significance of non-brisk/absent lymphocytic infiltrate on overall survival, C – Aalen-Johansen curve showing the impact of low immunoscore on cancer specific survival, D – Aalen-Johansen curve showing the impact of non-brisk/absent lymphocytic rim on cancer specific survival (15), the proportion of deaths associated with penile cancer is expressed by the blue area

T-buněk – cílená terapeutická blokáda CTLA-4 receptoru tak může potencovat protinádorovou imunitu. Anti-CTLA-4 protilátka ipilimumab (Yervoy) byla první imunoterapeutickou substancí schválenou Food and Drug Administration (FDA), a to v roce 2010, pro léčbu maligního melanomu. Od té doby byl ipilimumab schválen pro léčbu renálního, kolorektálního, hepatocelulárního a nemalobuněčného plicního karcinomu a maligního

mezoteliomu pleury (42) v kombinaci s anti-PD-L1 léčbou (viz dále). V našem souboru 143 pacientů s penilním SCC bylo nízké množství CTLA-4+ buněk na invazivním čele nádoru signifikantním markerem kratšího OS (střední doba přežití = 5,7 vs. 10 let, HR = 2,56, $p = 0,0033$) v univariantní i multivariantní analýze. U CTLA-4+ buněk v centru nádoru byl obdobný nesignifikantní trend (5,4 vs. 7,7 roku, HR = 1,47, $p = 0,16$). Nízký počet

CTLA-4 buněk na invazivním čele nádoru byl signifikantním negativním markerem u CSS (HR = 3,33, $p = 0,046$) (43) (Obr. 11).

Příznivý prognostický vliv velkého tumor infiltrujících lymfocytů lze chápat jako výraz aktivní protinádorové imunity. Lymfocytární infiltrát hodnocený patologem v hematoxylin-eosinových řezech jako hustý/řídký pak podobně jako nádorový budding koreloval s prognózou lépe než pT stadium, histologický podtyp a grade. Podle našeho názoru je na místě zahrnout toto prosté a časově nenáročné hodnocení do standardních histologických popisů karcinomu penisu, podobně jako u maligního melanomu. Příznivý prognostický vliv vysokého immunoscore či vysokého množství CTLA4+ buněk lze chápat jako doprovodný jev či epifenomén denzního lymfocytárního lemu, přičemž imunohistochemické kvantifikující metody jsou finančně a časově příliš náročné pro rutinní použití v praxi. Mezi další možné směry výzkumu imunitního mikroprostředí v karcinomu penisu patří význam B-lymfocytární imunity a terciárních lymfoidních struktur. Novým cílem výzkumu v imunitní patologii je produkt lymfocytárního aktivačního genu 3 (protein LAG-3 / CD223) a jeho ligandu fibrinogen-like protein 1 (FGL1) na povrchu nádorových buněk, které jsou vedle osy PD-1/PD-L1 (viz dále) a CTLA-4 dalšími slibnými terčemi léčby immune checkpoint inhibitory (44).

p53

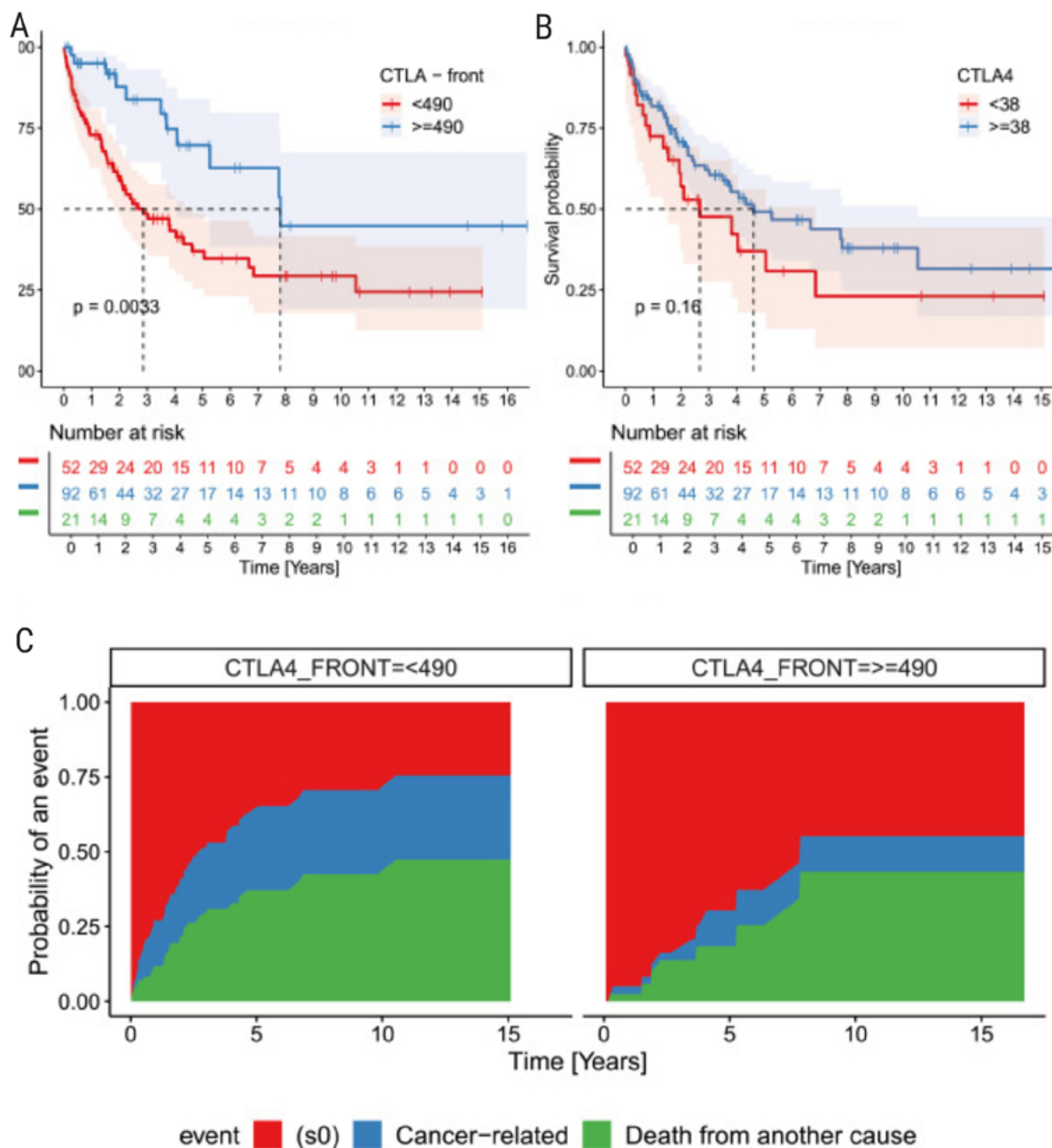
Protein p53, zkoumaný již přes 40 let, je známý jako „strážce genomu“ pro jeho klíčovou roli při zachování integrity jaderné DNA. Tento tumor supresor je kódovaný *TP53* genem, u člověka na 17. chromozomu. V normální buňce aktivují nejednodušší genotoxické stresory stabilizaci p53 proteinu prostřednictvím fosforylace a acetylace, což vede k zastavení buněčného cyklu, indukuje opravu poškozené DNA a v případě nemožnosti DNA opravy startuje programovanou buněčnou smrt. Tyto mechanismy pravděpodobně vedou k zástavě nádorové transformace a nádorového růstu v jeho časném stadiu u naprosté většiny latentně

vznikajících maligních buněk. Pokud je aktivita p53 eliminována při deleci či mutaci *TP53* genu, ztrácí buňka schopnost kontroly průběhu buněčného cyklu a dělení i regulace buněčné smrti, což vede k přežívání „nesmrtelných“ transformovaných buněk a následně ke vzniku nádoru. Recentně byla popsána transkripce genů spojených s epiteliálně-mezenchymální transicí u *TP53* mutovaných karcinomů penisu (45).

Germinální mutace *TP53* v jedné alele byla popsána v roce 1969 jako Li Fraumeniho syndrom (46), charakterizovaný celoživotním rizikem vzniku maligního nádoru manifestovaným vysokým výskytem nejednodušších malignit v dětském i dospělém věku. Somatická mutace *TP53* je přítomná zhruba u poloviny lidských malignit včetně těch epidemiologicky nejvýznamnějších. Většina nádorů (asi 90 %) vykazuje missense mutaci, která vede ke ztrátě funkce p53, k prodloužení jeho poločasu a akumulaci nefunkčního p53 proteinu v nádorových buňkách. Hudbou budoucnosti jsou léčebné strategie obnovující fyziologické funkce mutovaného p53, co může vést k zástavě buněčného cyklu s navozením syntetické letality pro buňky s mutovaným p53 (47). Zbývajících 10 % *TP53*-mutovaných nádorů pak vykazuje nonsense mutaci, kdy p53 v buněčném jádře zcela chybí (tzv. nulový fenotyp).

Profil exprese p53 lze detekovat imunohistochemicky komerčně dostupnými protilátkami. Fyziologické tkáni a *TP53* wild-type nádory obvykle vykazují nerovnoměrnou pozitivitu imunohistochemické reakce/heterogenní barvení buněčných jader, tzv. wild-type pattern. V buňkách s missense mutací *TP53* dochází k intranukleární akumulaci dysfunkčního p53 proteinu, výsledkem je difúzní silná rovnoměrná imunohistochemická reakce jader nádorových buněk, tzv. aberantní či mutovaný imunoprofil. V případě nonsense mutace (delece) *TP53* je výsledkem tzv. nulový fenotyp, kdy jsou jádra nádorových buněk zcela negativní.

Mutovaný profil p53 stanovený jak genomickými, tak imunohistochemickými metodami souvisí s nádorovou progresí nádoru v důsledku nefunkční apoptózy. Mutovaný profil p53 koreluje s agresivním fenotypem a nepříznivou prognózou u mnoha typů nádorů včetně SCC penisu (48–53). Byla také



Obr. 11. Vliv tumor infiltrujících T-lymfocytů CTLA4 na OS a CSS, A – Kaplan-Meierova křivka ukazující významně nižší celkové přežití u nízkého počtu CTLA4+ T-lymfocytů na invazním čele nádoru při optimálním cut-pointu 490 buněk/mm², B – Kaplan-Meierova křivka ukazující významně nižší celkové přežití u nízkého počtu CTLA4+ T-lymfocytů v centru nádoru při optimálním cut-pointu 38 buněk/mm², C – Aalen-Johansenova křivka ukazující významně kratší nádorově specifické přežití při nízkém počtu CTLA4+ T-lymfocytů na invazním čele nádoru (43), proporcí úmrtí asociovaných s karcinomem penisu vyjadřuje modrá plocha

Fig. 11. Impact of tumor-infiltrating CTLA4 T-lymphocytes on OS and CSS, A – Kaplan-Meier curve showing significantly lower overall survival with low number of CTLA4+ T-lymphocytes at the invasive front of the tumor at an optimal cut-point of 490/mm², B – Kaplan-Meier curve showing lower overall survival with low CTLA4+ T-lymphocyte counts in the center of the tumor at an optimal cut-point 38/mm², C – Aalen-Johansen curve showing significantly shorter cancer specific survival with low CTLA4+ T-lymphocyte counts at the invasive front (43), proportion of deaths associated with penile carcinoma is expressed by a blue area

popsaná pozitivní asociace mezi expresí p53, postižením lymfatických uzlin a CSS (54). V naší práci na 152 pacientech s penilním SCC jsme porovnávali nádory s intaktní (wild-type) expresí p53 oproti nádorům s mutovaným p53 imunoprofilem. Exprese p53 byla hodnocena jako „mutovaná“, když nádorová tkáň vykazovala difúzní silnou jadernou pozitivitu nebo úplnou negativitu (nulový fenotyp) s heterogenní (wild-type) expresí ve stromálních buňkách; případy s heterogenním jaderným barvením nádorových buněk byly označeny jako „wild-type“ (Obr. 12).

Mutovaný profil p53 (tedy s pravděpodobnými missense i nonsense mutacemi dohromady) měl negativní prognostický dopad na OS (střední doba přežití = 5 vs. 7,7 roku, HR = 2,44, $p = 0,0023$) i CSS (HR = 3,33, $p = 0,004$) v univariantské i multivariantské analýze. Mutovaný p53 profil byl významně asociovaný s high grade buddingem (viz výše) a také s p16 (HPV)-negativitou (15) (Obr. 13).

Ačkoliv p16/HPV status má pouze sporný prognostický význam, jeho negativní korelace s p53 mutovaným profilem poskytuje vhled do etiologie karcinomu penisu. Jak bylo řečeno, virový protein E6 inhibuje aktivitu p53 proteinu, obvykle při intaktním *TP53* genu. Naopak, HPV independentní nádory vznikají patrně na podkladě kumulace získaných mutací při chronickém zánětu a působení rizikových faktorů (kouření, nedostatečná hygiena, nízký socioekonomický status, lichen sclerosus, fimóza). Ke vzniku nádoru pak nápadně často vede mutace právě *TP53* (15, 43). V onkogenezi obou HPV+ i HPV- typů se tedy uplatňuje ztráta funkčního p53, která je však způsobena různým mechanismem: u prvního v důsledku virem mediované inhibice, u druhého na podkladě mutace DNA. Naše práce potvrzuje nepříznivý vliv p53 na prognózu SCC penisu ve velké kohortě.

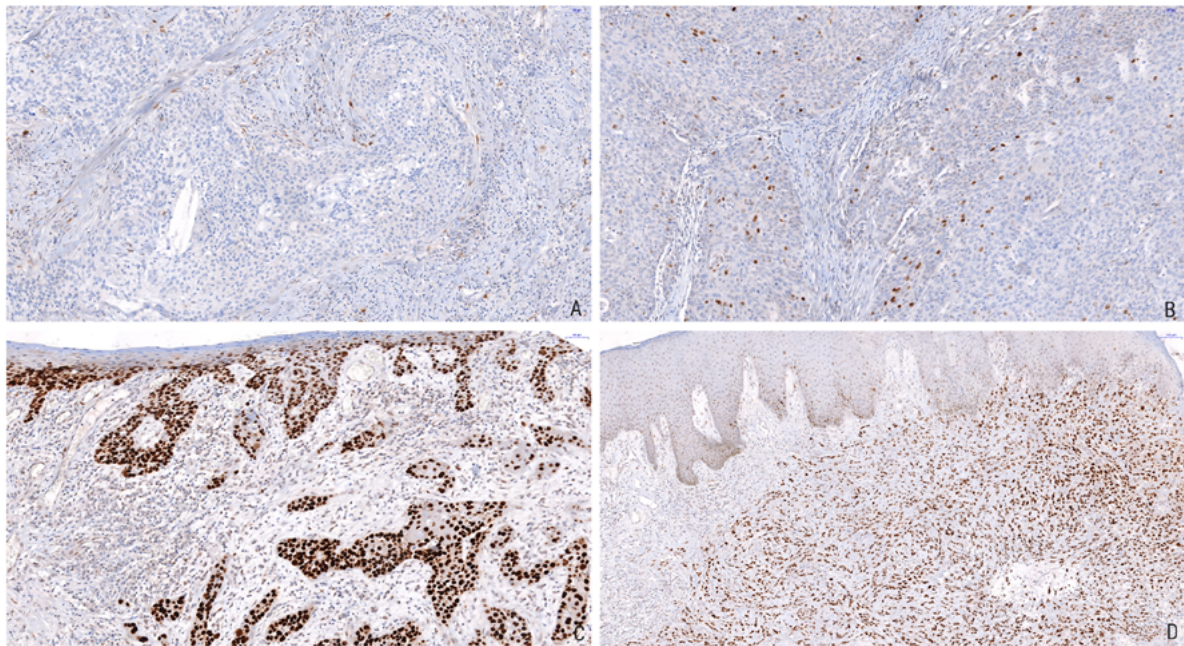
NÁDOROVÁ MUTAČNÍ NÁLOŽ (TMB)

Nádorová mutační nálož (tumor mutational burden, TMB) vyjadřuje kumulativní množství

získaných sporadických somatických mutací v genomu nádorových buněk. TMB lze vyšetřit metodami sekvenování nové generace (next generation sequencing, NGS) na úrovni sekvenování celého exomu, v praxi se používá sekvenování referenčních reprezentativních sekvencí velkého množství genů. Hodnota TMB je vyjadřována v množství mutací na megabázi (Mb = milion nukleotidů v řetězci DNA). V roce 2020 schválila FDA pembrolizumab v léčbě nemocných s neresekabilními nebo metastatickými solidními tumory s TMB ≥ 10 mut/Mb na podkladě doloženého klinického benefitu těchto pacientů (55). Dosavadní nečetné práce zaměřené na TMB v karcinomu penisu popisují obecně nízké TMB v SCC penisu v porovnání s karcinomy vyvolanými velkou dávkou mutagenů z prostředí – např. karcinom plicní (kouření) nebo SCC kůže (UV záření) (56).

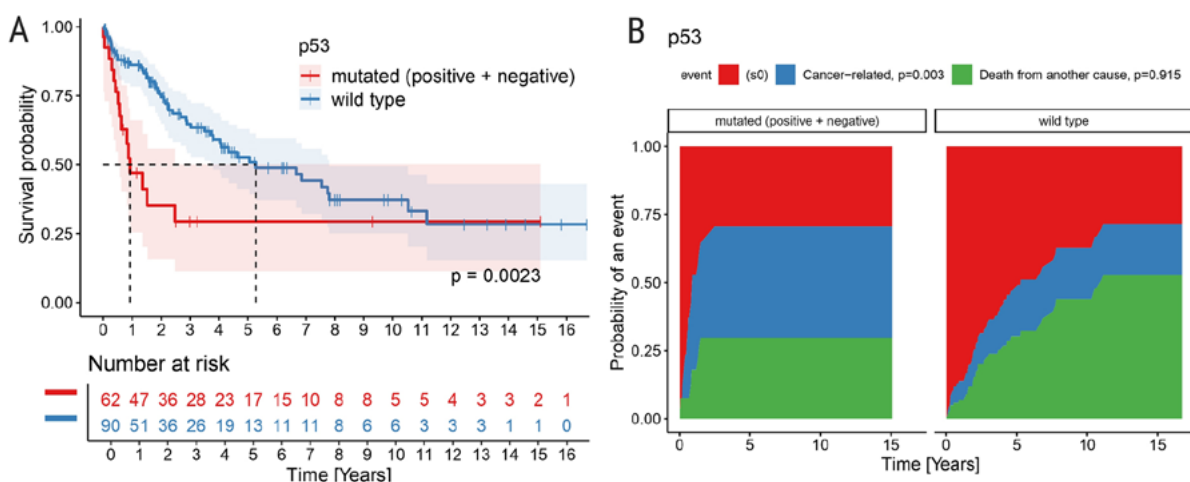
Naše práce analyzovala TMB v zatím největší sestavě 136 pacientů s penilním SCC s dostatečnou kvalitou DNA. Vysoká TMB byla prokázána jako významný znak kratšího OS, pokud byla binarizovaná na mediánu hodnoty TMB ve zkoumané kohortě (= 4,3 mut/Mb): low TMB ($n = 56$) vs. high TMB ($n = 80$), se střední dobou přežití 9 vs. 5,8 roku, HR = 1,72, $p = 0,047$ (43). Při binarizaci kohorty na arbitrární hodnotě 10 mut/Mb (schválené FDA pro léčbu) pak prognostický význam prokázán nebyl, a to patrně pro malé množství pacientů s nádory s TMB ≥ 10 mut/Mb ($n = 17$) při obecně nízké mutační náloži karcinomů penisu (56) (Obr. 14).

Vysoké TMB ≥ 10 mut/Mb bylo asociováno s vysokou expresí PD-L1 (ve ≥ 50 % nádorových buněk) a HPV/p16 negativním statutem (43). Tato korelace ilustruje onkogenezi karcinomu penisu: HPV-independentní karcinomy vznikají na podkladě relativně velkého množství získaných mutací při chronickém zánětu, vysoká variabilita DNA pak vede ke zvýšené produkci neoantigenů, např. PD-L1. Naopak, HPV-asociované karcinomy vznikají na podkladě narušení funkce několika málo klíčových genů virovými proteiny, a mají tak nízkou mutační nálož a produkují méně neoantigenů. Toto zjištění pak hypoteticky implikuje benefit léčby pembrolizumabem či jinými



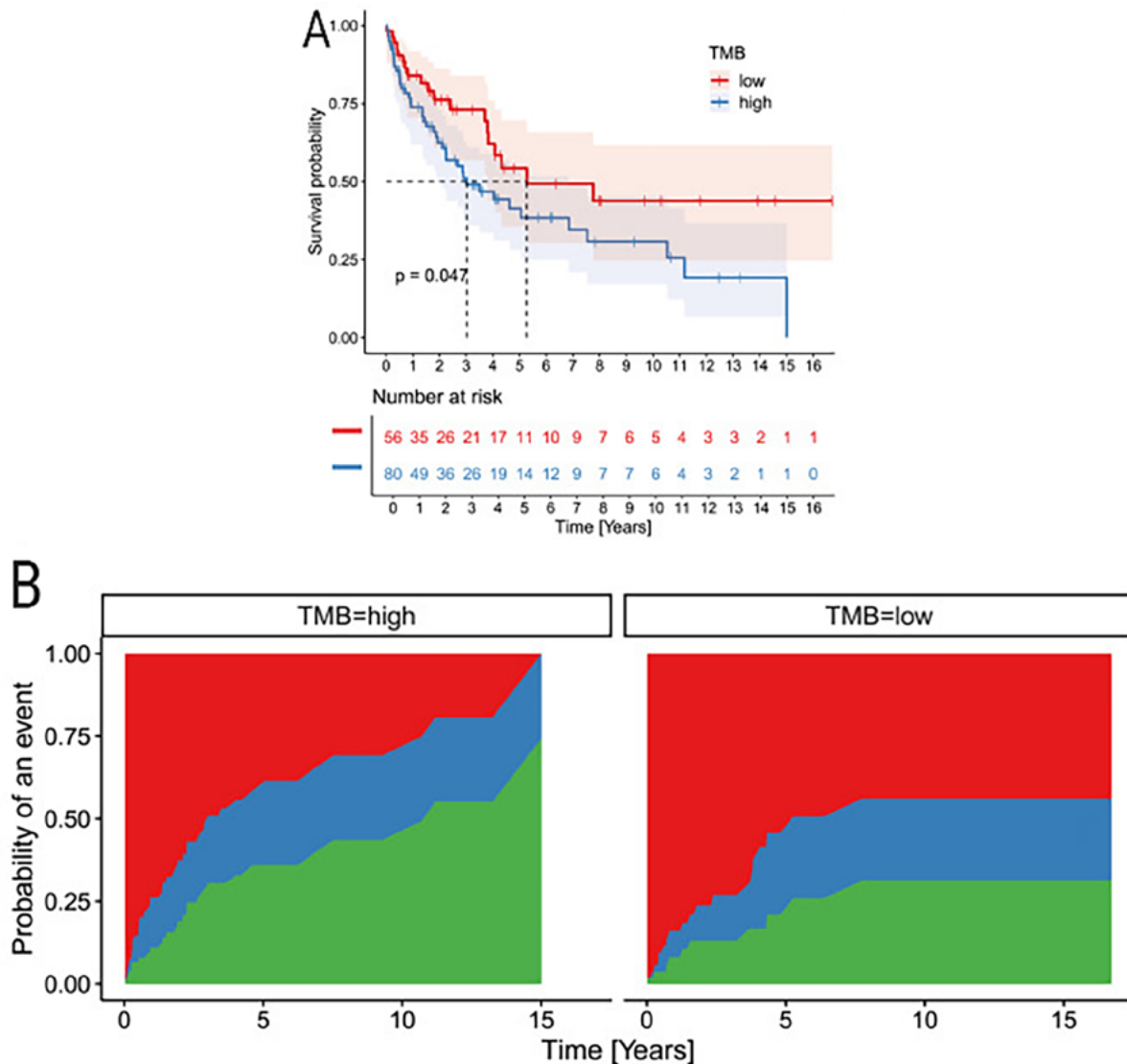
Obr. 12. Karcinom penisu, barveno imunohistochemicky protilátkou proti p53, A – nulový fenotyp, zvětšeno 20×, B – wild type exprese, zvětšeno 20×, C – difuzní silná pozitivita p53 v jádrech buněk invazivního karcinomu a v prekanceróze v povrchovém epitelu, zvětšeno 20×, D – difuzní silná jaderná pozitivita p53 v nádorových buňkách s wild-type expresí v přilehlém nenádorovém epitelu, zvětšeno 10×

Fig. 12. Penile carcinoma, stained immunohistochemically with an antibody against p53, A – null phenotype, magnified 20×, B – wild type expression, magnified 20×, C – diffuse strong p53 positivity in the nuclei of invasive carcinoma cells and in precancer in the surface epithelium, magnified 20×, D – diffuse strong p53 nuclear positivity in tumor cells with wild-type expression in adjacent non-neoplastic epithelium, magnified 10×



Obr. 13. Vliv p53 na OS a CSS, A – Kaplan-Meierova křivka ukazující negativní prognostický význam mutovaného profilu p53 na celkové přežití, B – Aalen-Johansenova křivka ukazující dopad profilu p53 na nádorově specifické přežití (15)

Fig. 13. Impact of p53 on OS and CSS, A – Kaplan-Meier curve showing the negative prognostic significance of the mutated p53 profile on overall survival, B – Aalen-Johansen curve showing the impact of the p53 profile on cancer specific survival (15)



Obr. 14. Vliv nádorové mutační nálože na OS a CSS, A – Kaplan-Meierova křivka ukazující signifikantně kratší celkové přežití u vysoké nádorové mutační nálože, B – Aalen-Johansenova křivka neukazující žádný významný dopad TMB na nádorově specifické přežití (43)

Fig. 14. Impact of tumor mutational load on OS and CSS, A – Kaplan-Meier curve showing significantly shorter overall survival with high tumor mutational burden, B – Aalen-Johansen curve showing no significant impact of TMB on cancer specific survival (43)

immune checkpoint inhibitory, zejména u pacientů s HPV-independentními karcinomy.

PD-L1

Jak bylo řečeno, nádorová progresse nezávisí pouze na samotných nádorových buňkách, ale také na imunitní reakci hostitele. Např. použití bacillus Calmette-Guerin (BCG) vakcíny, úspěšně používané k léčbě uroteliálního karcinomu

močového měchýře, dokumentuje roli zánětu ve zpomalení či zastavení nádorové progresse (57). V mikroevo-luci populace nádorových buněk v prostředí organismu hostitele dochází k přežívání a selekci klonů a subklonů buněk vybavených povrchovými molekulami, které mají deaktivací účinek zejména na cytotoxické T-lymfocyty. V roce 1992 byla popsána molekula PD-1 (Programmed death 1) jako transkripční faktor s proapoptotickým účinkem na cílovou (nádorovou) buňku (58). PD-1 je exprimován na

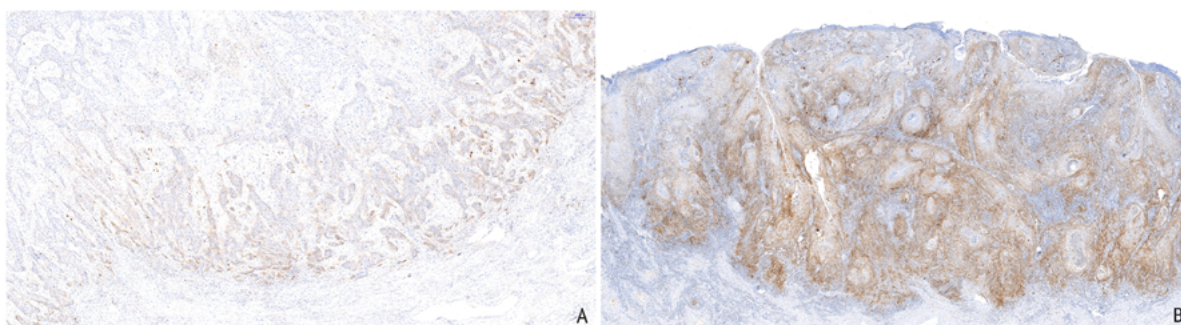
povrchu T-buněk, B-buněk, monocytů a dendritických buněk. Počátkem jednadvacátého století byla popsána klíčová role PD-L1 (Programmed death-ligand 1, homolog B7, CD274) v inhibici cytotoxické reakce nádorovou buňkou. PD-L1 je transmembránový glykoprotein exprimovaný na povrchu nádorových buněk nebo antigen-prezentujících buněk. Aktivace PD-1/PD-L1 osy vede ke snížení T-buňkami mediovaného imunitního dohledu a následně úniku nádorových buněk z imunitního dozoru. Řada schválených protilátek může terapeuticky blokovat vazbu PD-1/PD-L1. FDA dosud schválila šest léčiv interagujících s PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab) nebo PD-L1 (atezolizumab, durvalumab, avelumab). Podávání inhibitorů interakce PD-1/PD-L1 zaznamenává významné úspěchy v léčbě řady nádorů, kromě řady karcinomů též maligního melanomu, Hodgkinova lymfomu aj; v současnosti existují tisíce probíhajících nebo již ukončených klinických studií (59). Indikační kritéria nasazení anti-PD-1 a anti-PD-L1 léčby se u různých nádorů liší, variabilita se týká např. užití různých klonů protilátky diagnostické pro expresi PD-L1 v imunohistochemii, různých skórovacích systémů, hraničních hodnot apod.

Expresce PD-L1 umožňuje nádorové buňce uniknout z „imunitního dozoru“ hostitele a je u řady nádorů spojena s horší prognózou. Expresce PD-L1 je u karcinomu penisu poměrně častá, existují studie z různých zemí popisující pozitivitu PD-L1 přibližně u jedné až dvou třetin pacientů (60–63). V naší retrospektivní studii

jsme analyzovali prognostický vliv exprese PD-L1 na souboru 165 nemocných s SCC penisu, s použitím diagnostického kitu SP263 anti-PD-L1 protilátky. Tři patologové hodnotili procento nádorových buněk s jednoznačnou membránovou pozitivitou, tzv. tumor proportion score (TPS). U PD-L1 pozitivních nádorů bylo hodnoceno, zda je exprese PD-L1 difúzní, ložiskovitá či marginální, tedy akcentovaná na invazním čele nádoru (Obr. 15).

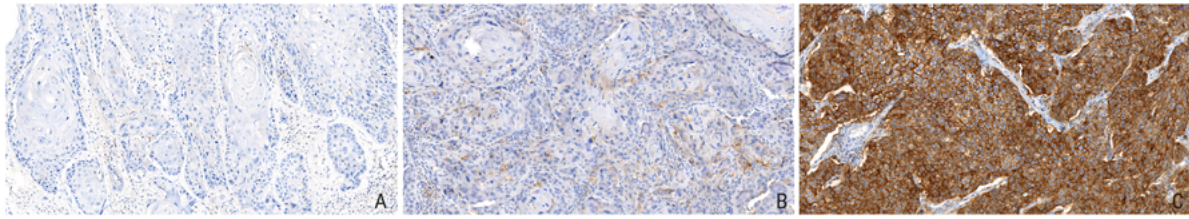
Byly použity hraniční hodnoty podle standardů u nemalobuněčných plicních karcinomů: negativní TPS < 1 %, slabě pozitivní TPS 1–49 %, silně pozitivní TPS 50–100 % nádorových buněk (Obr. 16); negativitou u 52 (31,5 %), slabou pozitivitou u 92 (55,8 %) a silnou pozitivitou u 21 (12,7 %) případů. Významný vliv na OS v žádné podskupině však nalezen nebyl (43).

Silná exprese PD-L1 (TPS > 50 %) byla významně asociovaná s vysokým TMB ≥ 10 mut/Mb, HPV negativním statutem, vysokým počtem intratumorálních CTLA4+ T-buněk a denzním (brisk) lymfocytárním infiltrátem (43). Ačkoliv PD-L1 není podle našich závěrů robustním prognostickým znakem u SCC penisu, nález časté PD-L1 positivity u HPV-negativních nádorů s vysokým TMB dobře ilustruje onkogenezi SCC penisu a činí z nemocných s HPV-independentními SCC kandidáty anti-PD-1/PD-L1 léčby. Nález asociace PD-L1 s HPV-negativitou dokumentuje silnou potřebu prospektivní klinické studie immune checkpoint terapie u nemocných s pokročilým či metastatickým karcinomem penisu.



Obr. 15. Karcinom penisu, barvení imunohistochemicky protilátkou proti PD-L1, A – marginální, zvětšeno 5 $\times$, B – marginálně akcentovaná, zvětšeno 2,7 $\times$

Fig. 15. Penile carcinoma, immunohistochemical staining with anti-PD-L1 antibody, A – marginal, magnified 5 $\times$, B – marginally accentuated, magnified 2.7 $\times$



Obr. 16. Karcinom penisu, barveno imunohistochemicky protilátkou proti PD-L1, zvětšeno 20×, A – negativní, B – slabě pozitivní, C – silně pozitivní

Fig. 16. Penile carcinoma, immunohistochemically stained with anti-PD-L1 antibody, magnified 20×, A – negative, B – weakly positive, C – strongly positive

ZÁVĚR

Aktuálně je metastatické postižení regionálních lymfatických uzlin nejdůležitějším prognostickým markerem u SCC penisu (11, 12). Vzhledem k tomu, že se jedná o pozdní znak, je třeba najít jiné prognostické markery na mikroskopické úrovni již při patologickém vyšetření tkáně z biopsie či excize primárního nádoru za účelem efektivnější stratifikace nemocných podle rizika a potřeby adjuvantní terapie. V našich studiích se podařilo najít významné a reprodučibilní nepříznivé prognostické markery: nádorový budding, řídký/chybějící lymfocytární infiltrát, mutovaný profil p53 a vysokou nádorovou mutační nálož (TMB). Budding, lymfocytární infiltrát a p53 korelují s přežitím významněji než pT stadium, histopatologický grade nebo morfologický subtyp SCC penisu. U exprese PD-L1 nebyl potvrzen žádný signifi-

kantní vliv na prognózu pacientů s SCC penisu. Výzkum našel vyšší mutační nálož (TMB) a častější expresi PD-L1 u HPV-independentních nádorů ve srovnání s HPV-asociovanými. Z nedávno schváleného podání pembrolizumabu v léčbě solidních nádorů s vysokým TMB vyplývá potřeba klinické studie u nemocných s SCC penisu, zejména HPV-independentním.

Závěry výzkumu ilustrují dvojí onkogenezi SCC penisu: 1. HPV-asociovaný SCC charakterizovaný nízkou TMB, méně častou expresí PD-L1 a nižším počtem tumor infiltrujících lymfocytů; 2. HPV-independentní SCC spojený s chronickým zánětem, který vede k vyššímu počtu získaných mutací (vysoké TMB) a zvýšené neoantigenní produkci (např. PD-L1) a vysoké infiltraci imunitními buňkami. Tito pacienti by mohli vzhledem k vyššímu TMB a časté PD-L1 expresi profitovat z imunoterapie.

LITERATURA

1. Fu L, Tian T, Yao K, et al. Global Pattern and Trends in Penile Cancer Incidence: Population-Based Study. *JMIR Public Health Surveill.* 2022; 8 (7): e34874.
2. Chaux A, Netto GJ, Rodríguez IM, et al. Epidemiologic profile, sexual history, pathologic features, and human papillomavirus status of 103 patients with penile carcinoma. *World J Urol.* 2013; 31: 861–867.
3. Thomas A, Necchi A, Muneer A, et al. Penile cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2021; 7: 11.
4. Zekan DS, Dahman A, Hajiran AJ, et al. Prognostic predictors of lymph node metastasis in penile cancer: a systematic review. *Int Braz J Urol.* 2021; 47(5): 943–956.
5. D'Aniello C, Cavaliere C, Facchini BA, et al. Penile cancer: prognostic and predictive factors in clinical decision-making. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020; 24(23): 12093–12108.
6. Verhoeven RH, Janssen-Heijnen ML, Saum KU, et al. Population-based survival of penile cancer patients in Europe and the United States of America: no improvement since 1990. *Eur J Cancer.* 2013; 49(6): 1414–1421.
7. Hansen BT, Orumaa M, Lie AK, Brennhovd B, Nygård M. Trends in incidence, mortality and survival of penile squamous cell carcinoma in Norway 1956–2015. *Int J Cancer.* 2018; 142(8): 1586–1593.

8. **Amin MB, Menon S, Moch H.** Tumours of the penis and scrotum. in: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and Male Genital Tumours. 5th ed. IARC 2022; 372–379.
9. **Michalová K, Beniač P, Kacerovská D.** Tumor lesions of penis and scrotum according to WHO classification 2022. *Cesk Patol.* 2022; 67(4): 192–197.
10. **Cubilla AL.** The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. *World J Urol.* 2009; 27: 169–177.
11. **Horenblas S, van Tinteren H.** Squamous cell carcinoma of the penis. IV. Prognostic factors of survival: analysis of tumor, nodes and metastasis classification system. *J Urol.* 1994; 151: 1239–1243.
12. **Srinivas V, Morse MJ, Herr HW, et al.** Penile cancer: relation of extent of nodal metastasis to survival. *J Urol.* 1987; 137: 880–881.
13. **Clark PE, Spiess PE, Agarwal N, et al.** National Comprehensive Cancer Network. Penile cancer: Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013; 11(5): 594–615.
14. **Cubilla AL, Velazquez EF, Amin MB, et al.** The World Health Organisation 2016 classification of penile carcinomas: a review and update from the International Society of Urological Pathology expert-driven recommendations. *Histopathology.* 2018; 72: 893–904.
15. **Hrudka J, Prouzová Z, Kendall Bárta M, et al.** Immune cell infiltration, tumour budding, and the p53 expression pattern are important predictors in penile squamous cell carcinoma: a retrospective study of 152 cases. *Pathology.* 2023; 55(5): 637–649.
16. **Wen S, Ren W, Xue B, et al.** Prognostic factors in patients with penile cancer after surgical management. *World J Urol.* 2018; 36(3): 435–440.
17. **Naushad N, Deb AA, Agag AA, et al.** Prognostic Markers and Trials in Penile Cancer. *Urol Res Pract.* 2023; 49(3): 138–146.
18. **Guimarães GC, Cunha IW, Soares FA, et al.** Penile squamous cell carcinoma clinicopathological features, nodal metastasis and outcome in 333 cases. *J Urol.* 2009; 182(2): 528–534.
19. **Tang Y, Hu X, Wu K, Li X.** Immune landscape and immunotherapy for penile cancer. *Front Immunol* 2022; 13: 1055235.
20. **Wang Y, Wang K, Chen Y, et al.** Mutational landscape of penile squamous cell carcinoma in a Chinese population. *Int J Cancer.* 2019; 145(5): 1280–1289.
21. **Jacob JM, Ferry EK, Gay LM, et al.** Comparative Genomic Profiling of Refractory and Metastatic Penile and Nonpenile Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Implications for Selection of Systemic Therapy. *J Urol.* 2019; 201(3): 541–548.
22. **Zhou QH, Deng CZ, Li ZS, et al.** Molecular characterization and integrative genomic analysis of a panel of newly established penile cancer cell lines. *Cell Death Dis.* 2018; 9(6): 684.
23. **Olesen TB, Sand FL, Rasmussen CL, et al.** Prevalence of human papillomavirus DNA and p16INK4a in penile cancer and penile intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2019; 20(1): 145–158.
24. **May M, Burger M, Otto W, et al.** Ki-67, mini-chromosome maintenance 2 protein (MCM2) and geminin have no independent prognostic relevance for cancer-specific survival in surgically treated squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int.* 2013; 112(4): E383–390.
25. **Senapati R, Senapati NN, Dwibedi B.** Molecular mechanisms of HPV mediated neoplastic progression. *Infect Agent Cancer.* 2016; 11: 59.
26. **Manfredi JJ.** Mdm² and MdmX: Partners in p53 Destruction. *Cancer Res.* 2021; 81(7): 1633–1634.
27. **Buonerba C, Pagliuca M, Vitrone FM, et al.** Immunotherapy for penile cancer. *Future Sci OA.* 2017; 3(3): FSO195.

28. Rubin MA, Kleter B, Zhou M, et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *Am J Pathol.* 2001; 159: 1211–1218.
29. Gunia S, Erbersdobler A, Hakenberg OW, et al. p16(INK4a) is a marker of good prognosis for primary invasive penile squamous cell carcinoma: a multi-institutional study. *J Urol.* 2012; 187(3): 899–907.
30. Ferrándiz-Pulido C, Masferrer E, de Torres I, et al. Identification and genotyping of human papillomavirus in a Spanish cohort of penile squamous cell carcinomas: correlation with pathologic subtypes, p16(INK4a) expression, and prognosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68(1): 73–82.
31. Steinestel J, Al Ghazal A, Arndt A, et al. The role of histologic subtype, p16(INK4a) expression, and presence of human papillomavirus DNA in penile squamous cell carcinoma. *BMC Cancer.* 2015; 15: 220.
32. Tang DH, Clark PE, Giannico G, et al. Lack of P16ink4a over expression in penile squamous cell carcinoma is associated with recurrence after lymph node dissection. *J Urol.* 2015; 193(2): 519–525.
33. Ueno H, Murphy J, Jass JR, et al. Tumour 'budding' as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. *Histopathology.* 2002; 40(2): 127–132.
34. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol.* 2017; 30(9): 1299–1311.
35. Derani H, Becker AS, Hakenberg O, Erbersdobler A. Evaluation of the cellular dissociation grading, based on tumour budding and cell nest size, in squamous cell carcinoma of the penis. *Cancers (Basel).* 2022; 14: 4949.
36. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet.* 2001; 357(9255): 539–545.
37. Pagès F, Galon J, Dieu-Nosjean MC, et al. Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored. *Oncogene.* 2010; 29(8): 1093–1102.
38. Liu Y, Liu Z, Yang Y, et al. The prognostic and biology of tumour-infiltrating lymphocytes in the immunotherapy of cancer. *Br J Cancer.* 2023; 129(7): 1041–1049.
39. Galon J, Mlecnik B, Bindea G, et al. Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumours. *J Pathol.* 2014; 232(2): 199–209.
40. Ottenhof SR, Djajadiningrat RS, Thygesen HH, et al. The Prognostic Value of Immune Factors in the Tumor Microenvironment of Penile Squamous Cell Carcinoma. *Front Immunol.* 2018; 9: 1253.
41. Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D 4th, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst.* 1989; 81(24): 1893–1904.
42. Yervoy FDA approval history. (citované 08. 03. 2024). Available from: <https://www.drugs.com/history/yervoy.html>.
43. Hrudka J, Hojný J, Prouzová Z, et al. High tumour mutational burden is associated with strong PD-L1 expression, HPV negativity, and worse survival in penile squamous cell carcinoma: an analysis of 165 cases. *Pathology.* 2024; 56(3): 357–366.
44. Kopecký J. Potenciální checkpoint inhibitory využitelné v léčbě nádorů. *Onkologie.* 2022; 16(3): 115–117.
45. Elst L, Philips G, Vandermaesen K, et al. Single-cell Atlas of Penile Cancer Reveals TP53 Mutations as a Driver of an Aggressive Phenotype, Irrespective of Human Papillomavirus Status, and Provides Clues for Treatment Personalization. *Eur Urol.* 2024; Apr 25: S0302–2838(24)02266–8. Epub ahead of print. PMID: 38670879.
46. Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med.* 1969; 71(4): 747–752.
47. Parrales A, Iwakuma T. Targeting Oncogenic Mutant p53 for Cancer Therapy. *Front Oncol.* 2015; 5: 288.
48. Prapiska FF, Warli SM. P53 and survival rate in penile cancer. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019; 7: 1170–1173.
49. Gunia S, Kakies C, Erbersdobler A, et al. Expression of p53, p21 and cyclin D1 in penile cancer: p53 predicts poor prognosis. *J Clin Pathol.* 2012; 65: 232–236.

50. Muneer A, Kayes O, Ahmed HU, et al. Molecular prognostic factors in penile cancer. *World J Urol.* 2009; 27: 161–167.
51. Lopes A, Bezerra AL, Pinto CA, et al. p53 as a new prognostic factor for lymph node metastasis in penile carcinoma: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *J Urol.* 2002; 168: 81–86.
52. Zargar-Shoshtari K, Spiess PE, Berglund AE, et al. Clinical Significance of p53 and p16(ink4a) status in a contemporary North American penile carcinoma cohort. *Clin Genitourin Cancer.* 2016; 14: 346–351.
53. Mohanty SK, Mishra SK, Bhardwaj N, et al. p53 and p16ink4a as predictive and prognostic biomarkers for nodal metastasis and survival in a contemporary cohort of penile squamous cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer.* 2021; 19: 510–520.
54. Bowie J, Singh S, O'Hanlon C, et al. A systematic review of non-HPV prognostic biomarkers used in penile squamous cell carcinoma. *Turk J Urol.* 2021; 47(5): 358–365.
55. Marcus L, Fashoyin-Aje LA, Donoghue M, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Tumor Mutational Burden-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2021; 27(17): 4685–4689.
56. Chahoud J, Gleber-Netto FO, McCormick BZ, et al. Whole-exome Sequencing in Penile Squamous Cell Carcinoma Uncovers Novel Prognostic Categorization and Drug Targets Similar to Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2021; 27(9): 2560–2570.
57. Herr HW, Morales A. History of bacillus Calmette-Guerin and bladder cancer: an immunotherapy success story. *J Urol.* 2008; 179(1): 53–56.
58. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.* 1992; 11(11): 3887–3895.
59. Upadhyaya S, Neftelinov ST, Hodge J, Campbell J. Challenges and opportunities in the PD1/PDL1 inhibitor clinical trial landscape. *Nat Rev Drug Discov.* 2022; 21(7): 482–483.
60. Davidsson S, Carlsson J, Giunchi F, et al. PD-L1 Expression in Men with Penile Cancer and its Association with Clinical Outcomes. *Eur Urol Oncol.* 2019; 2(2): 214–221.
61. Udager AM, Liu TY, Skala SL, et al. Frequent PD-L1 expression in primary and metastatic penile squamous cell carcinoma: potential opportunities for immunotherapeutic approaches. *Ann Oncol.* 2016; 27(9): 1706–1712.
62. Cocks M, Taheri D, Ball MW, et al. Immune-checkpoint status in penile squamous cell carcinoma: a North American cohort. *Hum Pathol.* 2017; 59: 55–61.
63. De Bacco MW, Carvalhal GF, MacGregor B, et al. PD-L1 and p16 Expression in Penile Squamous Cell Carcinoma From an Endemic Region. *Clin Genitourin Cancer.* 2020; 18 (3): e254–e259.

Kvalitativní a kvantitativní parametry spermatu ve světle posledního vydání WHO manuálu pro vyšetření a zpracování lidského spermatu

Qualitative and quantitative semen parameters in the light of the latest edition of the WHO manual for the examination and processing of human semen

Marcel Drlík¹, Zuzana Krátká², Jan Novák³

¹Urologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

²Imunologická laboratoř Gennet, Praha

³Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboterassistierte minimalinvasive Urologie, Sozialstiftung Bamberg, Německo

Došlo: 6. 5. 2024

Přijato: 11. 6. 2024

Kontaktní adresa:

MUDr. Marcel Drlík, FEAPU

Odd. dětské urologie, Urologická klinika VFN a 1. LF UK, Ke Karlovu 6, 128 00 Praha 2

e-mail: marcel.drlik@vfn.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Článek podpořen MZ ČR – RVO-VFN64165 a GA UK 14692.

Hlavní stanovisko práce: Vyšetření spermatu představuje základní metodu pro stanovení plodnosti muže. Je standardizováno v Manuálu WHO, který byl naposledy aktualizován v roce 2021. Cílem přehledového článku je stručně shrnout současné možnosti vyšetření plodnosti muže a současně poukázat na některé změny, které poslední vydání přineslo.

Major statement: Semen examination is the basic method for determining male fertility. It is standardized in the WHO Manual, which was last updated in 2021. The aim of this review article is to briefly summarize the current options for male fertility testing while highlighting some of the changes brought by the latest edition.

SOUHRN

Drlík M, Krátká Z, Novák J. Kvalitativní a kvantitativní parametry spermatu ve světle posledního vydání WHO manuálu pro vyšetření a zpracování lidského spermatu.

Posouzení plodnosti muže je založeno na vyšetření spermatu. Neexistuje univerzální ukazatel, o plodnosti vypovídá až komplex kvantitativních a kvalitativních parametrů. Metody ke stanovení těchto parametrů se stále vyvíjejí a zpřesňují. Jsou standardizovány v Manuálu WHO, který je pravidelně aktualizován. Poslední, šesté vydání je z roku 2021. Cílem přehledového článku je stručně shrnout současné možnosti vyšetření plodnosti

muže a současně poukázat na některé změny, které přineslo poslední vydání manuálu.

KLÍČOVÁ SLOVA

Mužská plodnost, WHO laboratorní manuál, sperma, spermie.

SUMMARY

Drlík M, Krátká Z, Novák J. Qualitative and quantitative semen parameters in the light of the latest edition of the WHO manual for the examination and processing of human semen.

The assessment of fertility in a man is based on the semen examination. There isn't any single universal indicator, fertility is determined by a complex of quantitative and qualitative parameters. Methods for determining these parameters are evolving and becoming more precise. They are standardised in the WHO Manual, which is regularly updated. The latest is the sixth edition of 2021. The aim of this review article is to summarize the current options for male fertility testing and to highlight some of the changes brought by the latest edition of the manual.

KEY WORDS

Male fertility, WHO laboratory manual, semen, sperm.

.....

ÚVOD

Neplodnost představuje závažný celosvětový problém. Je definována jako stav, kdy pár není schopen dosáhnout koncepce v průběhu jednoho roku při pravidelném nechráněném pohlavním styku.

Ve vyspělých zemích postihuje jeden z osmi párů v reprodukčním věku (1). Odhaduje se, že muž odpovídá plně za 20 % a přispívá v dalších 30 % případů neplodnosti (2). Nejčastějšími známými příčinami mužské neplodnosti jsou varikokéla (15 %), kryptorchismus (8,4 %), hypogonadismus (např. Klinefelterův syndrom, Kallmannův syndrom, hypogonadotropní hypogonadismus) (10,1 %) a přítomnost

antispermatických protilátek (3,9 %). Téměř v polovině případů příčinu neplodnosti nenalezneme a hovoříme o tzv. idiopatické infertilitě (3). Celosvětově klesající koncentrace spermií u mužů je dávana do souvislosti s častější obezitou, narůstajícím věkem otců a expozicí environmentálním a profesním endokrinním disruptorům (4). Doporučení Evropské urologické společnosti (EAU guidelines on Sexual and Reproductive Health, dále jen Doporučení EAU) požadují při vyšetření infertilního muže odebrat anamnézu, provést fyzikální a endokrinologické vyšetření a stanovit spermiogram, který je považován za klíčové vyšetření. Celosvětově uznávaným a rovněž Evropskou urologickou společností doporučovaným standardem pro hodnocení spermiogramu je WHO manuál pro vyšetření a zpracování lidského spermatu (dále jen Manuál) (5).

Manuál byl poprvé vydán v roce 1980 s cílem sjednotit vyšetřovací postupy a zajistit standardizaci vyšetření v klinických a výzkumných laboratořích na celém světě. Během let byl přibližně v desetiletých intervalech aktualizován, poslední vydání pochází z července 2021. Manuál obsahuje šest částí: Část dříve označovaná jako „Standardní vyšetření“ je nyní nově označena jako „Základní vyšetření“, část „Volitelné vyšetření“ jako „Rozšířené vyšetření“, „Výzkumné metody“ jako „Pokročilé vyšetření“. Manuál se dále věnuje postupům používaným při přípravě a separaci spermií, kryoprezervaci semene a na závěr obsahuje i postupy používané k nastavení standardizace postupů a kontroly kvality zpracování v laboratořích. Změny označení jednotlivých skupin metod však nejsou tím podstatným, co přináší poslední vydání Manuálu. V reakci na kritiku 5. vydání z roku 2010 byly některé kapitoly podstatně rozšířeny a upraveny. Následující text přináší přehled nejvýznamnějších změn.

ZÁKLADNÍ VYŠETŘENÍ – KONCENTRACE, POHYBLIVOST A MORFOLOGIE SPERMIÍ

Kapitola se soustředí na správné provedení a hodnocení spermiogramu. Spermiogram je doporučo-

ván jako nástroj k průkazu fertility resp. infertility, jako vyšetření sloužící k posouzení reprodukční funkce a pro stanovení vhodné metody asistované reprodukce (ART – Assisted Reproductive Technology), dále jako metoda vhodná k monitoraci odpovědi na léčbu infertility a k průkazu účinnosti mužské kontracepce. Stanovení spermiogramu je též doporučováno před poskytnutím dárcovského spermatu či před rozhodnutím o kryoprezervaci spermatu před potenciálně gonadotoxickou léčbou.

Referenční hodnoty spermiogramu byly ve vydání z roku 2010 stanoveny jako 5. dolní percentil hodnot získaných ze souboru 1 800 mužů z 8 zemí Evropy, Severní Ameriky a Oceánie. Plodní muži byli definováni jako ti, jejichž partnerka otěhotněla do 12 měsíců přirozené koncepce. Kritici vyčítali této metodě jednak nedostatečné geografické pokrytí světové populace (6), tak skutečnost, že arbitrárně stanovená hodnota 5. dolního percentilu nutně neznamená, že muž bude infertilní. Stejně tak jako normální hodnoty spermiogramu (normozoospermia) automaticky neznamenají, že spermie jsou kvalitní a muž bude fertilní. Poslední vydání Manuálu se proto zaměřilo na lepší geografické pokrytí vstupních dat. K původnímu souboru přidalo data nová, získaná v letech 2010–2020. Celkem autoři vycházeli z datového souboru, který zahrnuje 3 589 mužů z Ameriky, Afriky, Asie, Evropy i Austrálie. Téměř 1 300 mužů (35,9 %) pochází z evropských států (Dánsko, Finsko, Norsko, Velká Británie, Francie, Řecko a Itálie). Bohužel k dispozici nejsou podrobnější informace o těchto souborech mužů, chybí např. informace o jejich věku nebo zdravotním stavu.

Autoři Manuálu dále zdůrazňují, že parametry spermiogramu samy o sobě nejsou dostatečnou informací o fertilitě muže a je nutné je posuzovat komplexně s dalšími parametry, a to především s andrologickým vyšetřením. Proto opouští pojem zdůrazňovaných „referenčních hodnot (reference thresholds)“ a navrhuje je nahradit pojmem „rozhodovací hranice (decision limits)“. Manuál také přináší změny do struktury hodnocení spermiogramu a aktualizuje původní referenční hodnoty (nově rozhodovací hranice).

Stejně jako všechna předchozí vydání i toto podrobně rozebírá postup zpracování spermií a hodnocení spermiogramu. Odběr ejakulátu se provádí masturbací do k tomuto účelu určené nádoby. Zachycen musí být celý objem ejakulátu. Ideální je, pokud k odběru dochází v místnosti k tomu určené přímo na pracovišti, kde je ejakulát zpracováván. Je nutné, aby byl vzorek uchován v teplotě 20–37 °C a zpracován ideálně do 30 min., maximálně do 60 min. od odběru. Pokud odběr probíhá jinde, pak je nutné vzorek přepravit co nejrychleji do laboratoře a udržet jej při teplotě lidského těla. Je důležité, aby muž před odběrem dodržel minimálně 2 dny a maximálně 7 dní sexuální (koitální) abstinence.

Ejakulát se zpracovává po ztekucení, ke kterému dochází za normální situace během 30 minut. Pokud k němu nedojde do hodiny, měla by být tato informace sdělena ve zprávě lékaři. Vizuálně se zhodnotí barva semene, tekutost a viskozita. Stanoví se objem semene (nejčastěji se zváží nádoba nebo se změří přímo objem tekutiny). Barva semene může být ovlivněna přítomností erytrocytů (haemospermie způsobí zbarvení do červena), nebo užíváním léků (nejčastěji vede ke zbarvení do žluta). Odor semene se liší vzorek od vzorku, přesto v něm zkušený pracovník pozná přítomnost moči či hnisu. Tato informace by také měla být zaznamenána. Posuzuje se i viskozita, za extrémní se považuje tvorba vazkých vláken delších než 2 cm, což velmi znesnadňuje i práci s materiálem a přesnost měření. Velmi viskózní, bezbarvý ejakulát obsahuje tekutinu, která pochází pouze z Cowperovy žlázy (pre-ejakulační tekutina). Stanovení pH není nezbytné, má nízkou informační hodnotu.

Stanovení koncentrace spermií, jejich morfologie a pohyblivosti se provádí pomocí mikroskopické analýzy, která je častěji prováděná „manuálně“ zaškoleným pracovníkem, i když je již možné použít automatické systémy označované jako CASA (computer-aided sperm analysis) (7). Velkou výhodou automatického systému je redukce subjektivity, která nutně manuální odečet provází. Nevýhodou je zejména vysoká pořizovací cena. Manuál zahrnuje jak postupy pro správnou přípravu vzorku pro manuální odečet, ale i pro technicky správné provedení analýzy systémem CASA.

Tab. 1. Hodnoty dolního 5. percentilu jednotlivých parametrů spermiogramu u plodných mužů, které jsou uvedené v předchozím pátém (2010) a v současném šestém (2021) vydání WHO Manuálu

Tab. 1. Values of the lower 5th percentile of individual spermogram parameters in fertile men, as reported in the previous fifth (2010) and current sixth (2021) editions of the WHO Manual

	WHO 2010 (5. vydání)	WHO 2021 (6. vydání)
Objem spermatu (ml)	1,5 (1,4–1,7)	1,4 (1,3–1,5)
Celkový počet spermií (10 ⁶ na ejakulát)	39 (33–46)	39 (35–40)
Celková pohyblivost (%)	40 (38–42)	42 (40–43)
Progresivní pohyblivost (%)	32 (31–34)	30 (29–31)
Neprogresivní pohyblivost (%)	1	1 (1–1)
Nepohyblivost (%)	22	20 (19–20)
Životnost (%)	58 (55–63)	54 (50–56)
Normální morfologie (%)	4 (3–4)	4 (3,9–4)

Standardní manuální odečet se provádí ideálně 30 minut po odběru materiálu. Koncentrace spermií by měla být počítána ze dvou náběrů ředěného ejakulátu, v případě velkých rozdílů mezi dvěma vzorky by se měl provést třetí. Spermie se počítají pomocí kalibrované počítací komůrky. Pokud nebyla detekována přítomnost spermií ve vzorku, pak se doporučuje vzorek zcentrifugovat a zjistit, zda jsou v sedimentu po centrifugaci přítomné aspoň nějaké spermie nebo žádné.

Další hodnocenou kategorií je pohyblivost spermií. U tohoto vyšetření se autoři vrací ke staršímu typu rozlišení pohyblivosti na čtyři kategorie – rychlou progresivní motilitu, pomalou progresivní motilitu, neprogresivní motilitu a nepohyblivost (stupně a, b, c, d). Za nejvýznamnější kinetický parametr je stále považována rychlá progresivní motilita. Motilita spermií se sleduje přibližně u 200 spermií ve vzorku. Pokud je celková motilita nižší než 40 %, doporučuje se stanovit i životnost spermií. Pro její stanovení se používá barvení eosinem a nigrosinem (8).

Stanovení morfologie spermií se provádí po histologickém obarvení preparátu podle Papanicolaou a hodnotí se morfologie hlavičky, krčku a bičiku přibližně u 100 spermií. Kromě spermií lze v ejakulátu odlišit i jiná buněčná stadia spermatogeneze (spermatidy, spermatocyty), leukocyty (polymorfonukleární buňky, makrofágy, lymfocyty) apod. Autoři Manuálu uvádějí podrobný návod k hodnocení jednotlivých typů buněk včetně detailních fotografií a nákrešů napomáhajících správ-

nému posouzení morfologických znaků. Doporučují hodnotit také přítomnost shluků spermií ve vzorku – tzv. agregátů či aglutinací, což jsou shluky spermií, které se k sobě lepí např. hlavičkami nebo bičíky. Tyto útvary nejčastěji naznačují možnou přítomnost antispermatických protilátek v ejakulátu.

SKONČÍ POUŽÍVÁNÍ KATEGORIZACE SPERMIOGRAMU?

Zavedení hodnocení mikroskopického nálezu pomocí řeckých předpon oligo- (nízká koncentrace spermií), astheno- (nízká progresivní pohyblivost spermií) a terato- (nízký počet spermií s normální morfologií) následovaných koncovkou -zoospermia se autoři posledního vydání Manuálu úmyslně vyhýbají s poukazem na to, že stanovení striktních hranic jednotlivých vybraných parametrů nemá samo o sobě bez komplexního zhodnocení dalších parametrů smysl. Domníváme se, že stávající široce zavedené řecké označení bylo praktické a z klinické praxe nejspíše nezmizí, přesto je to pochopitelné, protože toto celkové hodnocení zahrnuje jen nejzákladnější vyšetření a už ne nové metody. Jak už jsme zmínili, kvůli nárůstu počtu dat došlo též k aktualizaci rozhodovacích hranic (dříve referenčních hodnot). V tabulce 1 jsou uvedené hodnoty dolního 5. percentilu jednotlivých parametrů spermiogramu u plodných mužů, které jsou uvedené v předcho-

zím pátém (2010) a v současném šestém (2021) vydání Manuálu. V klinické praxi je nutné tyto hodnoty posuzovat s vědomím, že mohou i u zdravých mužů v průběhu opakovaných vyšetření v čase významně kolísat. Proto se doporučuje spermioqram s časovým odstupem, obvykle 2–3 měsíců, minimálně jednou zopakovat (1).

ROZŠÍŘENÉ VYŠETŘENÍ – DALŠÍ MOŽNOSTI POSOUZENÍ KVALITY SPERMIÍ

I u normozoospermiků se může stát, že kvalita spermií není dostatečná a po oplození oocyty se netvoří kvalitní embrya nebo se nedaří ženám otěhotnět, ať už přirozenou cestou nebo pomocí technik asistované reprodukce. Jednou z možných příčin nezdaru může být vyšší fragmentace DNA ve spermiích. Autoři do Manuálu zahrnuli několik metod vyšetření fragmentace DNA spermií (SDF-Sperm DNA Fragmentation) a také genetické vyšetření spermií metodou FISH (fluorescence in situ hybridization), které zjišťuje přítomnost mutací a chromozomálních aberací (především aneuploidií chromozomů 13, 18, 21, X a Y).

Míra zastoupení spermií s poškozenou DNA významně narůstá u mužů s hormonálními onemocněními, varikokélou, chronickými infekcemi a u kuřáků. K fragmentaci DNA může docházet během zrání spermií. Bylo prokázáno, že fragmentace DNA spermií odebraných přímo z varlete (metodou TESE) je nižší než u spermií v ejakulátu (9). Existuje více metod k posouzení integrity DNA. Metody TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase mediated deoxyuridine triphosphate nick end labeling) a COMET test využívají přímého značení zlomů DNA, zatímco u tzv. nepřímých metod, jako jsou SCSA (sperm chromatin structure assay) a SCD (sperm chromatic dispersion test) se k označení poškozené DNA používá nespecifické značení. Některé metody využívají průtokovou cytometrii pro analýzu výsledků, jiné jsou analyzovány mikroskopicky. Vyšetření fragmentace se liší i hodnocením. U TUNEL se přímo uvádí % spermií s fragmento-

vanou DNA a laboratoř stanoví hraniční hodnotu, pro kterou je vyšší pravděpodobnost nízké fertility. U SCSA se používá DFI (DNA fragmentation index). Hodnoty DFI nad 30 % jsou spojeny s častějším výskytem spontánních potratů a chybným vývojem embryí, jak po přirozeném oplodnění, tak po intrauterinní inseminaci. Hodnoty DFI nad 50 % mohou souviset s horšími výsledky po in vitro oplození (10, 11, 12). I zde nejsou hraniční hodnoty striktně dány. Manuál doporučuje, aby si je každá laboratoř určila sama.

Výskyt genetických příčin mužské neplodnosti významně roste s klesající koncentrací spermií v ejakulátu. Proto je dle Doporučení EAU genetické vyšetření indikováno u mužů s azoospermií a oligospermií (koncentrací spermií pod 10 mil/ml) (13). Standardně je vyšetřován karyotyp ke zjištění numerických a strukturálních anomálií chromozomů, mutace genu pro cystickou fibrózu (CFTR) a mikrolece chromozomu Y, protože některé typy mikrolece tohoto chromozomu (AZFa, AZFb) spermatogenezi vylučují. Muži s výrazně nízkou koncentrací spermií (pod 1 mil/ml) mají až 10násobný nárůst incidence (4 %) autozomálních strukturálních poruch ve srovnání s normální populací. Muži s neobstrukční azoospermií mají vyšší riziko genetických poruch, zvláště anomálií pohlavních chromozomů (gonozomů), jako je např. Klinefelterův syndrom (14). Autoři Manuálu se věnují pouze genetickému vyšetření spermií, ostatní genetické metody týkající se somatických buněk nezmiňují. Podrobně je popsána metoda fluorescenční hybridizace in situ (FISH), která je vhodná k průkazu aneuploidie spermií. Standardně se touto metodou vyšetřují autozomy 13 (Patauův syndrom), 18 (Edwardsův syndrom), 21 (Downův syndrom) a oba gonozomy (Turnerův a Klinefelterův syndrom). Zvláště gonozomální aneuploidie jsou často spojeny se závažnou poruchou spermatogeneze, selháním implantace vajíčka a opakovanými potraty (15). Proto je tento test doporučován jako screeningový nástroj u neplodných párů s poruchami vývoje vajíčka/plodu, méně často pak u těžkých oligozoospermiků.

Mezi další metody používané pro detailnější vyšetření ejakulátu patří i stanovení přítomnosti

leukocytů a to buď mikroskopicky po specifickém obarvení, při kterém se používá orthotoluidin ke značení peroxidázy neutrofilů nebo se leukocyty značí monoklonální protilátkou anti CD45, což je specifický znak leukocytů. Ačkoliv se tento typ analýzy již běžně provádí cytometricky, autoři Manuálu zmiňují pouze mikroskopickou analýzu. Probíhající zánět je možné zjistit stanovením koncentrace prozánětlivých cytokinů (nejčastěji IL-8) v seminální tekutině ELISA metodou. Dalším znakem imunitní reakce je přítomnost protilátek proti spermiím. V Manuálu je zařazený průkaz antispermatických protilátek pomocí metody MAR (mixed antiglobulin reaction), při které se na spermie, pokud jsou na nich navázané protilátky, specificky naváží kuličky značené protilátkami proti IgA či IgG protilátkám. Obdobně se ke stanovení protilátek používají i tzv. immunobeads. Ve stejné sekci jsou zmíněné i biochemické testy zaměřené na produkty sekrečních žláz, např. spektrofotometrické testy stanovující přítomnost zinku v ejakulátu, který souvisí se sekreční aktivitou prostaty, měření koncentrace fruktózy odrážející sekreci semenných váčků a stanovení α -glukosidázy, která souvisí se sekreční aktivitou epididymis.

VYŠETŘENÍ SPERMIÍ PRO POKROČILÉ (ADVANCED EXAMINATION)

Převážně funkční testy spermií zahrnuté do této kapitoly Manuálu jsou v současnosti většinou dostupné i v českých laboratořích reprodukční imunologie nebo v IVF laboratořích. Životnost spermií negativně ovlivňují kyslíkové radikály. Koncepce oxidačního stresu byla poprvé popsána Helmutem Siesem v roce 1985 (16). Radikály se zvýšeně tvoří u obézních pacientů, kuřáků, diabetiků, pacientů s leukospermií či varikokélou. Vyšší oxidační stres je dáván do souvislosti s nárůstem fragmentace DNA, nevysvětlenými potraty a idiopatickou infertilitou. K měření oxidačního stresu byla vyvinuta celá řada metod. Manuál zahrnuje stanovení oxidoredukčního potenciálu (ORP) pomocí systému MiOXSYS

(male infertility oxidative system) a celkové anti-oxidační kapacity spermatu. Novější metody stanovení oxidačního stresu, jako je luminometrie či stanovení pufrovací kapacity spermatu, zmíněny nejsou (18). Rutinní vyšetřování oxidačního stresu zatím není v Doporučeních EAU doporučováno. Kyslíkové radikály navozují stav apoptózy (řízené buněčné smrti), která se projevuje mimo jiné změnou struktury membrány a fragmentací DNA. Při kapacitaci spermií a později při apoptóze dochází též k permeabilizaci akrozomu. Ke stanovení podílu spermií s permeabilizovaným akrozomem je možné použít fluorescenčně značené protilátky proti intraakrozomálním proteinům a tyto spermie je poté možné detekovat buď mikroskopicky nebo průtokovou cytometrií. První způsob se používá více v embryologických laboratořích a je uveden v Manuálu, druhý spíše v imunologických laboratořích a v Manuálu chybí.

PŘÍPRAVA, SEPARACE A KRYOPREZERVACE SPERMIÍ

Manuál zahrnuje také postupy separace spermií před použitím k in vitro oplození. Kromě starších technik (swim-up) nově zmiňuje i techniku MACS (Magnetic-Activated Cell Sorting), při které jsou ze vzorku spermií odstraněny z ejakulátu apoptotické spermie. Ke vzorku spermií se přidají ferromagnetické kuličky s navázaným annexinem, který se váže na povrch apoptotických spermií. V magnetickém poli jsou tyto apoptotické spermie zachyceny a živé spermie (obsahující ve větší míře neporušenou DNA) jsou separovány do jiné zkumavky. Dle výsledků analýzy Cochrane institutu však nebyla prokázána vyšší úspěšnost cyklů IVF po použití tohoto typu separace v porovnání s jinými technikami (19). Předpokládá se však, že by z těchto metod mohli profitovat muži s vysokým DFI.

V kapitole věnované zamrazování spermií je popsán nejen postup zamražení v různých typech médií či pomocí vitrifikace (20). Podstatou této metody je ultrarychlé zamražení malého objemu spermatu s využitím tekutého dusíku s cílem dosáhnout minimalizace tvorby ledových krystalů a osmo-

tické destrukce spermií. Velká pozornost je také věnována správné laboratorní praxi při ověřování přítomnosti infekcí v ejakulátu, ale třeba i řádnému skladování zamražených vzorků a správnému transportu vzorků. Je třeba si uvědomit, že žijeme v době, kdy jsou stále častěji používány dárcovské spermie a je třeba se vyvarovat přenosu infekce či jejich znehodnocení nekvalitním skladováním.

V poslední kapitole jsou podrobně popsány postupy, které by měly pomoci zajistit kvalitní a standardizovaný provoz andrologické laboratoře, jejíž činnost je do značné míry postavená na kvalitní „manuální práci“ dobře proškolených pracovníků.

ZÁVĚR

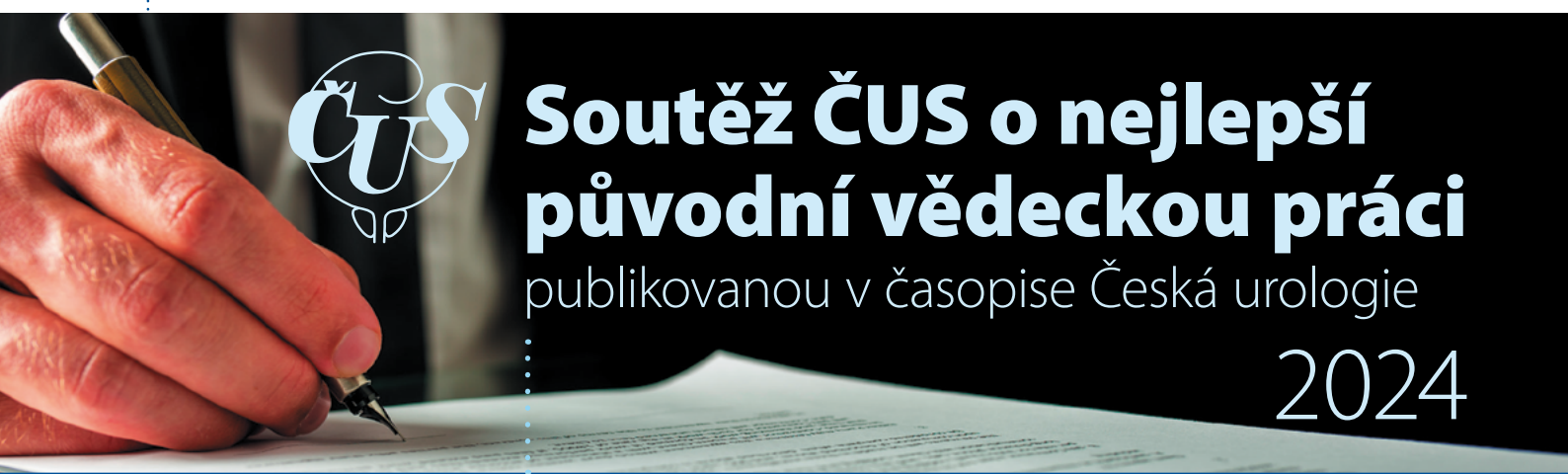
Vyšetření ejakulátu představuje základ pro andrologické posouzení mužské infertility. Na rozdíl od

dřívějších vydání přináší poslední verze WHO Manuálu pro vyšetření a zpracování lidského spermatu mnohem širší pohled na spermie. Méně se soustřeďí hraniční hodnoty spermiogramu a správně zdůrazňuje, že jejich hodnocení bez kontextu s dalšími funkčními parametry spermií má samo sobě nízkou predikční hodnotu jak pro přirozené početí, tak pro úspěšnost metod asistované reprodukce. Manuál se proto více než dříve věnuje nejběžnějším laboratorním metodám zaměřeným na kvalitu spermií, jako je stanovení fragmentace DNA, genetické vyšetření spermií metodou FISH, posouzení oxidačního stresu aj. Tyto kvalitativní parametry spermií poskytují další, na spermiogramu nezávislé informace o potenciálu spermií pro oplodnění vajíčka, jeho implantaci a následný správný vývoj embrya. Hodnotu Manuálu také zvyšuje skutečnost, že se opírá o statisticky mnohem robustnější data než předchozí vydání.

LITERATURA

1. Novák J. Reprodukční medicína nejen pro urology. 1. ed. Praha: Maxdorf 2024; 162. ISBN 978-80-7345-768-6.
2. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, et al. Male infertility. *Lancet*. 2021 Jan 23; 397(10271): 319–333.
3. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
4. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update*. 2017 Nov 1; 23(6): 646–659.
5. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 6th ed., Geneva: WHO Press 2021.
6. Esteves SC, Zini A, Aziz N, et al. Critical appraisal of World Health Organization's new reference values for human semen characteristics and effect on diagnosis and treatment of subfertile men. *Urology*. 2012 Jan; 79(1): 16–22.
7. Vantman D, Bands SM, Koukoulis G, et al. Assessment of sperm motion characteristics from fertile and infertile men using a fully automated computer-assisted semen analyzer. *Fertil Steril*. 1989 Jan; 51(1): 156–61.
8. Sifer C, Sasportes T, Barraud V, et al. World Health Organization grade „a” motility and zona-binding test accurately predict IVF outcome for mild male factor and unexplained infertilities. *Hum Reprod*. 2005 Oct; 20(10): 2769–75.
9. Esteves SC, Roque M, Bradley CK, Garrido N. Reproductive outcomes of testicular versus ejaculated sperm for intracytoplasmic sperm injection among men with high levels of DNA fragmentation in semen: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017 Sep; 108(3): 456–467.e1.
10. Evenson DP, Larson KL, Jost LK. Sperm chromatin structure assay: its clinical use for detecting sperm DNA fragmentation in male infertility and comparisons with other techniques. *J Androl*. 2002 Jan-Feb; 23(1): 25–43.
11. Agarwal A, Said TM. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Hum Reprod Update*. 2003 Jul-Aug; 9(4): 331–345.

12. Shamsi MB, Imam SN, Dada R. Sperm DNA integrity assays: diagnostic and prognostic challenges and implications in management of infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2011 Nov; 28(11): 1073–1085.
13. Dul EC, Groen H, van Ravenswaaij-Arts CM, et al. The prevalence of chromosomal abnormalities in subgroups of infertile men. *Hum Reprod.* 2012 Jan; 27(1): 36–43.
14. Deebel NA, Galdon G, Zarandi NP, et al. Age-related presence of spermatogonia in patients with Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2020 Jan 1; 26(1): 58–72.
15. Rodrigo L, Meseguer M, Mateu E, et al. Sperm chromosomal abnormalities and their contribution to human embryo aneuploidy. *Biol Reprod.* 2019; 101(6): 1091–1101.
16. Sies H. Biochemie des oxidativen Stress. *Angewandte Chemie.* 1986; 98(12): 1061–1075.
17. Agarwal A, Said TM. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. *BJU Int.* 2005 Mar; 95(4): 503–507.
18. Rhemrev JP, Menkveld R, Roseboom TJ, et al. The acrosome index, radical buffer capacity and number of isolated progressively motile spermatozoa predict IVF results. *Hum Reprod.* 2001 Sep; 16(9): 1885–1892.
19. McDowell S, Kroon B, Ford E, et al. Advanced sperm selection techniques for assisted reproduction. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 7: CD010461.
20. Isachenko V, Rahimi G, Mallmann P, et al. Technologies of cryoprotectant-free vitrification of human spermatozoa: asepticity as criterion of effectiveness. *Andrology.* 2017; 5(6): 1055–1063.



Soutěž ČUS



Všechny původní vědecké práce publikované v časopise Česká urologie v roce 2024 budou do soutěže zařazeny automaticky.

Podmínkou zařazení je, že první autor bude urolog.

Vítězné práce budou vyhlášeny na Výroční konferenci ČUS 2025.

Následně budou výsledky zveřejněny v časopisu Česká urologie a na webových stránkách ČUS.

Cirkulující nádorové buňky v onkourologii

Circulating tumor cells in oncurology

Alžběta Kantorová, Viktor Soukup, Otakar Čapoun

Urologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Došlo: 23. 10. 2024

Přijato: 17. 6. 2024

Kontaktní adresa:

MUDr. Alžběta Kantorová
Urologická klinika VFN a 1. LF UK
Ke Karlovu 6, 128 00 Praha
e-mail: alzbeta.kantorova@vfn.cz

Střet zájmů: Autorka prohlašuje, že má následující možný konflikt zájmů: přednášející Ipsen.

Prohlášení o podpoře: Podpořeno projektem MZ ČR – RVO-VFN64165.

SOUHRN

Kantorová A, Soukup V, Čapoun O. Cirkulující nádorové buňky v onkourologii.

V onkourologii využíváme řadu biomarkerů v diagnostice, monitoraci léčby, předpovědi relapsu či rezistence na terapii. Nejčastěji užívaným biomarkerem v onkourologii je prostatický specifický antigen (PSA) u léčby karcinomu prostaty. Další markery se uplatňují u nádorů varlat, konkrétně alfa-fetoprotein (AFP), beta-podjednotka lidského choriogonadotropinu (beta-hCG) a laktátdehydrogenáza (LD). U karcinomu močového měchýře využíváme vyšetření cytologie moči, jejímž úskalím je však i přes dobrou senzitivitu a specifitu v zachytu high-grade uroteliálního karcinomu nízká senzitivita při detekci low-grade lézí. U ostatních

onkourologických onemocnění nám však stále specifické biomarkery chybí. V současné době probíhá výzkum cirkulujících nádorových buněk (circulating tumor cells – CTC), které jsou odebírány pomocí tzv. „tekuté biopsie“ a mohly by se stát slibnými biomarkery v řadě onemocnění. V této práci podáváme přehled aktuálního využití CTC u onkourologických onemocnění.

KLÍČOVÁ SLOVA

Cirkulující nádorové buňky, tekutá biopsie, karcinom prostaty, nádory ledviny, nádory močového měchýře.

ABSTRACT

Kantorová A, Soukup V, Čapoun O. Circulating tumor cells in oncurology.

In oncurology, we use a number of biomarkers for diagnosis, monitoring treatment, predicting relapse or resistance to therapy. The most commonly used biomarker in oncurology is prostate specific antigen (PSA) in the treatment of prostate cancer. Other markers used in testicular tumours are alpha-fetoprotein (AFP), beta-subunit of human chorionic gonadotropin (betahCG) and lactate dehydrogenase (LD). For bladder cancer we use urine cytology test, which despite good sensitivity and specificity in detecting high-grade urothelial carcinomas has the disadvantage of low sensitivity in detecting low-grade lesions. However, we still lack specific biomarkers for other oncological

diseases. Currently, research is being conducted on circulating tumour cells (CTCs), which are collected by a so-called “liquid biopsy” and could be promising biomarkers for a number of diseases. In this paper, we provide an overview of the current use of CTCs in oncological diseases.

KEY WORDS

Circulating tumour cells, liquid biopsy, prostate cancer, kidney cancer, bladder cancer.

.....

ÚVOD

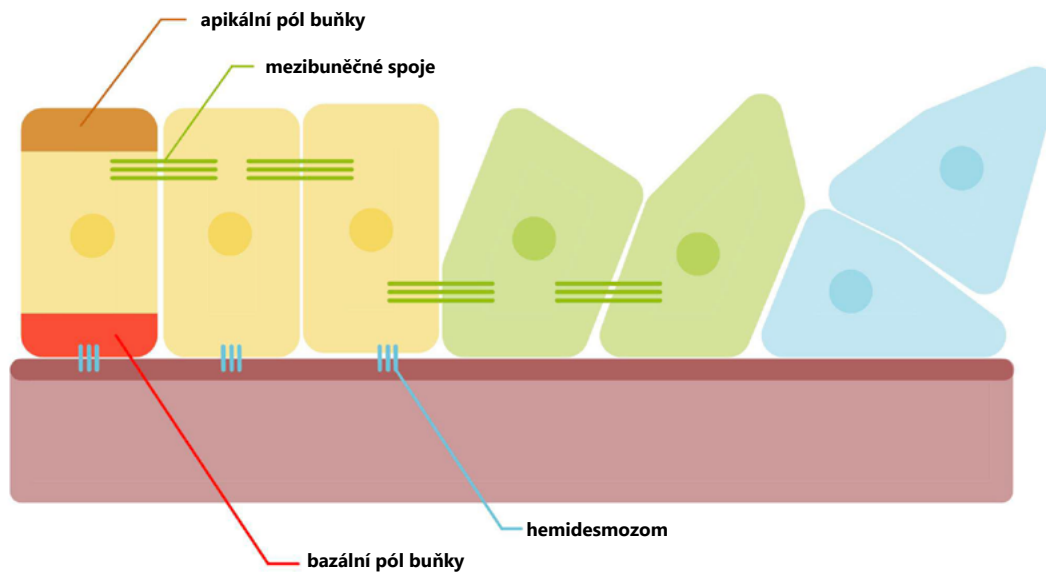
Přestože již bylo objeveno mnoho slibných onkomarkerů, stále chybí specifické molekuly, které by nám umožnily nejen diagnostikovat dané onemocnění, ale i monitorovat průběh léčby a předpovídat relaps či rezistenci pacienta na zvolenou terapii. Jelikož je pro nádorové onemocnění charakteristické, že se buňky postupnou evolucí a schopností selektovat nové mutace stávají odolnější k aplikované léčbě, nemožnost monitorovat tyto změny je bohužel často příčinou neúspěchu léčby (1). Pro tento účel by bylo ideální zvolit co nejméně invazivní metodu, která by oproti standardní biopsii umožnila provádět opakované odběry v průběhu léčby pacienta. Jako ideální přístup odběru vzorků se nabízí vyšetření periferní krve či moči pacienta. Pro tento způsob vyšetření se užívá již tradiční pojem „tekutá biopsie“, která zahrnuje použití krve a jiných lidských tekutin jako náhradních materiálů tkáňových/cytologických vzorků (2, 3). Výzkum v tekuté biopsii se v současnosti zaměřuje zejména na cirkulující nádorové buňky (circulating tumor cells), jaderné buňky, které se oddělily od primárního tumoru nebo metastáz a vstoupily do krevního oběhu a svým průchodem krevním řečištěm mohou založit metastázy v dalších orgánech (4). Hlavním úskalím, na které metody detekující CTC narážejí, je extrémně nízká koncentrace CTC v periferní krvi, průměrná koncentrace se udává jedna cirkulující buňka na 10 000 leukocytů, a proto je jejich detekce velmi obtížná (5).

MECHANISMUS VZNIKU CTC

Přesný mechanismus metastazování není stále přesně znám, avšak prokázaný a v posledních letech stále podrobněji studovaný je proces tzv. epiteliálně-mezenchymální tranzice (EMT). Při té dochází ke změně buňky z epiteliálního na mesenchymální fenotyp. Během tohoto procesu buňky ztrácejí svou buněčnou polaritu a buněčné spoje, které jim umožňují buněčnou adhezi. Tím získávají své migrační a invazivní schopnosti (6, 7). Na molekulární úrovni bylo zjištěno, že se na EMT podílejí transkripční faktory ZEB1 (zinc finger E-box binding homeobox 1), TWIST1 (twist family bHLH transcription factor 1) a SNAIL (snail family transcriptional repressor 1), u kterých dochází při buněčné tranzici k upregulaci. Výsledné produkty těchto kaskád pak způsobují modulaci buněčných spojů, přestavbu cytoskeletu a aktivují matrixové metaloproteázy, které rozpouštějí extracelulární matrix, což napomáhá odpojení buňky od její bazální membrány. Dále dochází u buněk ke ztrátě epiteliálních cadherinů (Ecadherinů) a oproti tomu se zvyšuje produkce neurálních cadherinů (N-cadherinů), pomocí kterých buňky lépe interagují se stromálními a endoteliálními buňkami a snadněji prochází do krevního řečiště (7, 8). Díky výše uvedeným změnám buňky získávají schopnosti rychlé proliferace, rezistence k apoptóze, deregulace metabolismu a pohyblivosti. Tyto buňky se pak odpojují od primárního tumoru a díky své vysoké pohyblivosti a schopnosti pronikat do tkání a krevního řečiště putují a zakládají sekundární nádorová ložiska (8).

DIAGNOSTICKÉ MOLEKULÁRNÍ METODY

Mezi převládající molekulární metody patří imunomagnetická separace a následné analýzy pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR), imunocytochemie nebo fluorescenčního zobrazování. Tyto metody umožňují selektivní zachycení CTC a identifikaci specifických molekulárních markerů prostaty, jako jsou například prostatický specifický antigen



Obr. 1. Ilustrace mechanismu epiteliálně-mezenchymální tranzice (EMT). Buňka postupně ztrácí své buněčné spoje, adhezi k bazální membráně, polaritu, pravidelný tvar až na závěr dochází k odloučení buňky od bazální membrány. Autor: Kryštof Kantor

Fig 1. Illustration of the mechanism of epithelial-mesenchymal transition (EMT). The cell gradually loses its cell connections, adhesion to the basement membrane, polarity and regular shape and finally detaches from the basement membrane. Author: Kryštof Kantor

(PSA), epiteliální buněčná adhezní molekula (Ep-CAM) a další.

Další významnou technologií je izolace CTC pomocí mikrofluidních zařízení a jejich následná analýza na úrovni jednotlivých buněk. Tyto postupy umožňují detailní molekulární charakterizaci CTC na genomické a proteomické úrovni, což může poskytnout informace o heterogenitě nádoru a jeho potenciálních terapeutických cílech (9).

KARCINOM PROSTATY

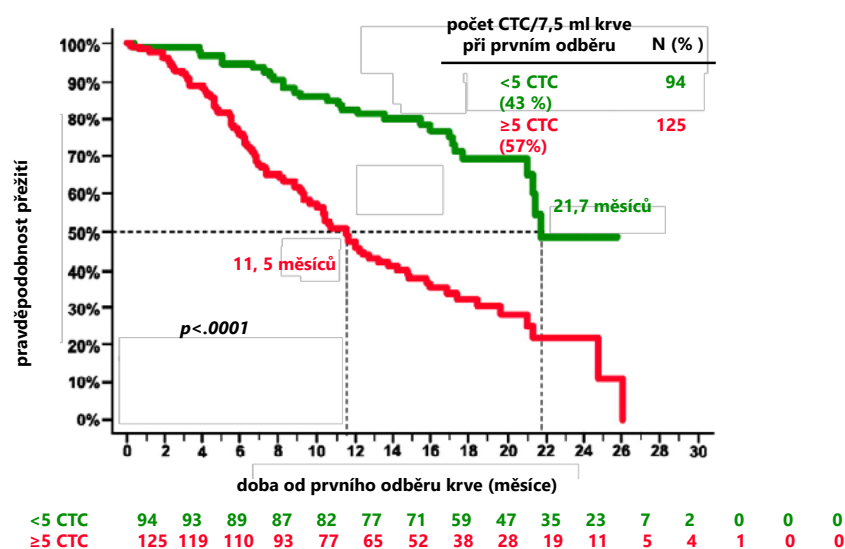
Limitací detekce CTC je nedostatek standardizovaných metod, které by se mohly užívat v klinické praxi. Zatím jedinou oficiálně povolenou metodou je od roku 2005 systém CellSearch®, který je americkým úřadem Food and Drug Administration (FDA) schválen pouze v diagnostice karcinomu prostaty (KP), kolorektálního karcinomu a karcinomu prsu. Není proto překvapivé, že ze všech onkourologických onemocnění proběhlo právě

u KP dosud nejvíce studií týkajících se CTC. Již v roce 2008 de Bono et al. publikovali studii, kde u celkem 276 pacientů s metastatickým kastračně rezistentním KP (metastatic castration-resistant prostate cancer – mCRPC) bylo cílem zjistit vztah mezi počtem CTC po léčbě a celkovým přežitím (overall survival – OS). U pacientů byla odebrána periferní krev před zahájením a následně po podání chemoterapie. Pacienti byli rozděleni dle výsledků do příznivé (< 5 CTC/7,5 ml krve) nebo nepříznivé skupiny (≥ 5 CTC/7,5 ml krve). Z 276 zařazených pacientů bylo hodnoceno 231 pacientů. Pacienti zařazení do nepříznivé skupiny měli kratší OS (medián OS 11,5 vs. 21,7 měsíců; hazard ratio [HR] 3,3; 95% CI 2,2–5,1; $p < 0,0001$), kratší OS měli rovněž pacienti v nepříznivém počtem CTC po léčbě (medián OS 6,7–9,5 vs. 19,6–20,7 měsíců; HR 4,5; 95% CI 3,0–6,7; $p < 0,0001$). Naopak u pacientů iniciálně zařazených do nepříznivé skupiny, kteří měli po absolvované léčbě příznivý počet CTC, se OS prodloužil (6,8 až 21,3 měsíců). V této studii tedy byl počet ≥ 5 CTC v 7,5 ml krve stanoven jako

nepříznivý prognostický faktor, zatímco pokles počtu CTC po léčbě jako příznivý prognostický faktor (10). Další významnou prací je studie z roku 2014, ve které se Antonarakis et al. zabývali izoformou androgenního receptoru (AR) se sestřihovou variantou 7 (ARV7), jejíž přítomnost v CTC u mužů s metastatickým KP je spojena se vznikem mCRCP. Tato prospektivní studie hodnotila pacienty s pokročilým KP, kteří byli v první linii léčeni buď enzalutamidem nebo abirateronem. Primární cíl sledoval souvislost přítomnosti AR-V7 a míru odpovědi PSA, autoři dále sledovali přežití bez progresu (progression free survival – PFS) a OS. Zařadili celkem 31 pacientů léčených enzalutamidem a 31 pacientů léčených abirateronem, z nichž 39 % a 19 % mělo detekovatelnou AR-V7 v CTC. Mezi muži užívajícími enzalutamid měli ti AR-V7 pozitivní (AR-V7 +) nižší míru odpovědi PSA než AR-V7 negativní (AR-V7 –) pacienti (0 % vs. 53 %; 95% CI 29–76;

$p = 0,004$) a kratší dobu PFS (medián PFS 2,1 měsíce vs. 6,1 měsíce; HR 16,1; 95% CI 3,9–66,0; $p < 0,001$) a OS (medián OS 5,5 měsíce vs. nedosažen; HR 6,9; 95% CI 1,7–28,1; $p = 0,002$). Podobně u mužů AR-V7 + léčených abirateronem byla prokázána nižší odpověď PSA než u AR-V7 – pacientů (0 % vs. 68 %; $p = 0,004$) a OS (medián OS 10,6 měsíce vs. nedosažen; $p = 0,006$). Jedná se o první studii, která hodnotila souvislost positivity AR-V7 v CTC s rezistencí na terapii enzalutamidem a abirateronem (11). Na tuto studii pak navázal stejný tým prospektivní studií, kdy rozšířili velikost kohorty na 202 pacientů s mCRCP a potvrdili důležitost detekce AR-V7 v CTC stran předpovědi odpovědi pacienta na hormonální léčbu (12).

Významnosti počtu CTC jako prediktoru OS a přežití bez metastáz (MFS – metastasis-free survival) u pacientů s vysoce rizikovým karcinomem prostaty se věnovala práce Cieślowski et al. z roku



Obr. 2. Kaplan-Meierovy křivky pravděpodobnosti celkového přežití (OS – overall survival) u pacientů s metastatickým kastročně rezistentním KP (mCRPC – metastatic castration-resistant prostate cancer) před zahájením terapie rozdělených dle iniciační koncentrace cirkulujících nádorových buněk (CTC – circulating tumor cells) do dvou skupin – červeně skupina pacientů s nepříznivou prognózou (koncentrace CTC před zahájením terapie ≥ 5 CTC/7,5 ml krve) a zeleně skupina pacientů s příznivou prognózou (koncentrace CTC před zahájením terapie < 5 CTC/7,5 ml krve) (10)

Fig. 2. Kaplan-Meier curves of the probability of overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer before the start of therapy, divided into two groups according to the initial concentration of circulating tumour cells – in red the group of patients with an unfavourable prognosis (CTC concentration before the start of therapy ≥ 5 CTC/7.5 ml blood) and in green the group of patients with a favourable prognosis (CTC concentration before the start of therapy < 5 CTC/7.5 ml blood) (10)

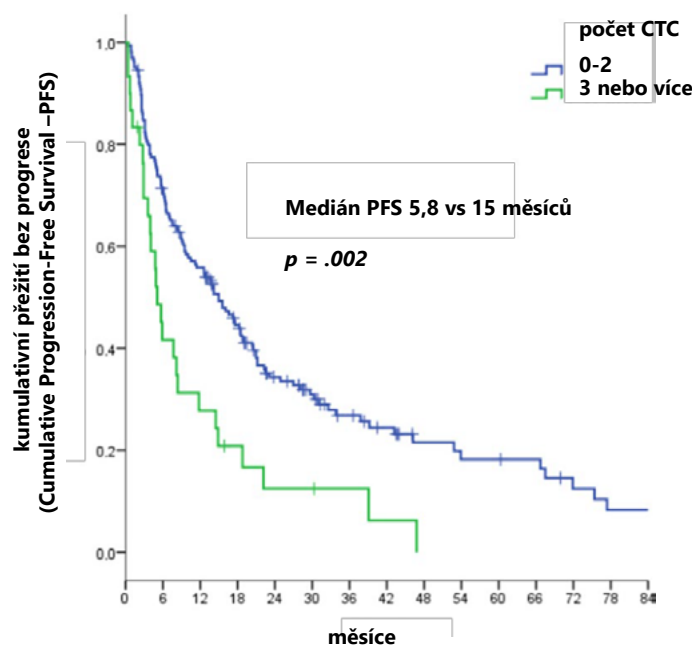
2023. Ve studii hodnotili data 104 pacientů, u kterých byla provedena detekce CTC prostřednictvím systému CellSearch®, EPISPOT assay a GILUPI Cell-Collector. Bylo prokázáno, že při počtu CTC ≥ 1 , detekovaným systémem měli pacienti statisticky významnou asociaci s horším OS, včetně podskupiny pacientů s lokalizovanou formou KP. Jako další prediktory horšího OS bylo prokázáno Gleasonovo skóre ≥ 8 , nález cT $\geq 2c$ a přítomnost metastáz v počáteční fázi diagnózy. Kumulativního 5leté OS dosáhlo 66 % sledovaných (95% CI: 56–74 %) (13).

Autoři tohoto přehledového článku si jsou vědomi staršího data informací prezentovaných v tomto textu. Recentní revize portálu PubMed na téma významu CTC v oblasti KP však nepřinesla žádné nové publikace s aktuálnějšími poznatky či zásadními novými informacemi v této problematice. I přes absenci novějších zjištění zůstáváme otevření možnosti, že se v oblasti našeho zájmu

mohou objevit nové významné poznatky či výsledky, které budou pro další pochopení daného tématu klíčové.

NÁDORY LEDVIN

Dle statistik Světového fondu pro výzkum rakoviny (World Cancer Research Fund) z roku 2020 má Česká republika hned po Litvě nejvyšší incidenci renálního karcinomu (renal cell carcinoma – RCC) (14). První studii, zabývající se CTC u renálního karcinomu, provedli Bluemke et al. v roce 2009. Cílem práce bylo prokázat klinickou relevanci přítomnosti CTC v periferní krvi u pacientů s RCC. Hodnotili celkem 233 vzorků periferní krve od 154 pacientů a prokázali signifikantně významnou korelaci mezi přítomností CTC a pozitivním uzlinovým postižením ($p < 0,001$), přítomností synchronních



Obr. 3. Kaplan-Meierovy křivky přežití bez progrese (PFS – progression free survival) u pacientů s metastatickým renálním karcinomem léčených inhibitory tyrosinové kinázy rozdělených dle iniciální koncentrace cirkulujících nádorových buněk (CTC – circulating tumor cells) do dvou skupin – modře skupina pacientů s < 3 CTC/7,5 ml krve a zeleně skupina pacientů s ≥ 3 CTC/7,5 ml krve (15)

Fig. 3. Kaplan-Meier curves of progression-free survival (PFS) in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors, divided into two groups according to baseline circulating tumour cells (CTC) concentration – blue the group of patients with < 3 CTC/7.5 ml of blood and in green the group of patients with ≥ 3 CTC/7.5 ml of blood (15)

metastáz v době resekce primárního tumoru ($p = 0,014$) a horším OS (HR 2,3; $p = 0,048$). Další data přinesla v roce 2021 multicentrická prospektivní studie týmu Basso et al., jejímž cílem bylo zjistit prognostickou roli CTC u pacientů s metastatickým renálním karcinomem (mRCC). Primárně posoudili korelaci mezi počtem CTC a PFS, sekundární cíl pak představoval porovnání OS. Sledovali skupinu 195 pacientů s mRCC léčených inhibitory tyrosinové kinázy, a to buď sunitinibem (77,5 %) nebo pazopanibem (21 %). Počet CTC byl pak zjišťován ve čtyřech časových úsecích – v den zahájení léčby, pak 28. a 56. den léčby, a poté při progresi nebo ve 12 měsících bez progresu. Na začátku léčby prokázali přítomnost alespoň jedné nebo více CTC/7,5 ml periferní krve u 46,7 % pacientů. U 15 % pacientů pak byla zjištěna koncentrace tří a více CTC/7,5 ml krve. Soubor pacientů pak rozdělili do dvou skupin – pacienty s méně než třemi CTC/7,5 ml krve a pacienty s tři a více CTC/7,5 ml krve. U pacientů s tři a více CTC/7,5 ml krve byl nižší medián PFS (5,8 vs. 15 měsíců; HR 1,99; 95% CI 1,28–3,03; $p = 0,002$), kratší odhadovaný OS (13,8 měsíců vs. 52,8 měsíců; HR 1,99; 95% CI, 1,17–3,2; $p = 0,003$). Studie prokázala, že přítomnost tří a více CTC/7,5 ml krve na začátku léčby pacientů s mRCC je spojena s významně kratším PFS a OS (15).

NÁDORY MOČOVÉHO MĚCHÝŘE A HORNÍCH CEST MOČOVÝCH

Nádory močového měchýře a horních cest močových (urothelial cancer – UC) se řadí k nádorovým onemocněním s nejvyššími náklady na léčbu. Přibližně 75 % karcinomů močového měchýře (KMM) je diagnostikováno v neinvazivním stadiu. Toto stadium má sice nízkou nádorovou specifickou mortalitu, ale je charakterizováno častou recidivou. To vede k nutnosti celoživotního sledování, které je založeno na opakovaných invazivních a nákladných cystoskopických kontrolách a v případě recidiv musí být pacient opakovaně hospitalizován a operován, což vede k vysokým nákladům. Z toho důvodů je snaha o nalezení markerů, které by kromě zlepšení diagnostiky, určení prognózy a sledování efektu

terapie, také usnadnily nákladnou a často invazivní dispenzarizaci pacientů (16). Fakt, že přítomnost CTC je negativním prognostickým faktorem, potvrdili v roce 2014 Gazzania et al. prospektivní, unicentrickou studii, která zařadila 120 pacientů s KMM stadia pT1 G3, kteří byli indikováni k transuretrální resekci močového měchýře (TURM) a následně adjuvantní Bacillus Calmette Guerin (BCG) intravezikální imunoterapii. Cílem bylo prokázat asociaci incidence CTC s dobou do první rekurence (time to first recurrence – TFR) a přežití bez progresu (progression free survival – PFS). Detekovány byly CTC u celkem 24 (20 %) pacientů a prokázala se jak sníženou TFR (HR 1,99; 95% CI 1,38–6,18; $p = 0,005$), tak sníženým PFS (HR 7,17; 95% CI 1,89–27,21; $p = 0,004$). Tato studie potvrdila, že pomocí analýzy CTC by pacientům s pT1 KMM mohlo být prokázáno systémové onemocnění již v době diagnózy a mohli by eventuelně profitovat ze systémové léčby (17). Negativní prognostickou hodnotu CTC potvrdila i studie Flaig et al., kde ze 44 zařazených pacientů s KMM byla detekována alespoň jedna CTC/7,5 ml krve u pěti pacientů ze 30 (17 %) s klinicky lokalizovaným KMM a u sedmi pacientů (50 %) s metastatickým KMM. S mediánem sledování 337 dnů zemřelo všech sedm jedinců s metastatickým KMM a detekovatelnými CTC (18). Dále byla v roce 2017 byla publikována rozsáhlá metaanalýza k posouzení prognostické a diagnostické hodnoty CTC u UC. Zahrnuto bylo 30 publikovaných studií s celkem 2 161 pacienty s UC z databází Medline, Embase a Web of Science. Rozsáhlá metaanalýza v roce ukázala, že pozitivita CTC byla významně spojena se stadiem nádoru ($\leq$ II vs. III, IV) (Odds Ratio [OR] 4,60, 95% CI 2,34–9,03), histologickým stupněm (I, II vs. III) (OR 2,91; 95% CI 1,92–4,40), přítomností metastáz (OR 5,12; 95% CI 3,47–7,55) a přítomností metastáz do regionálních lymfatických uzlin (OR 2,47; 95% CI 1,75–3,49). Přítomnost CTC byla také významně spojena se špatným OS (HR 3,98; 95% CI 2,20–7,21) a PFS (HR 2,22; 95% CI 1,80–2,73) (19).

Význam monitorace hladiny CTC během léčby podporuje i práce Jin et al. z roku 2023, jejímž cílem bylo potvrdit prognostickou hodnotu detekce CTC u pacientů se svalovinu infiltrujícím KMM (MIBC – muscle invasive bladder cancer) léčených neoad-

juvantní chemoterapií (NAC – neoadjuvant chemotherapy). Do studie bylo zařazeno 107 pacientů s MIBC, u všech proběhl odběr před zahájením NAC, po ukončení NAC před radikální cystektomií. Z 68 pacientů, kteří dostávali NAC, bylo u 45 pacientů (66 %) detekováno snížení počtu CTC po NAC. Snížení počtu CTC bylo klíčovým prognostickým faktorem pro lepší PFS u všech pacientů s MIBC léčených NAC ($p < 0,01$) (20).

Limitací zatím proběhlých studií je především to, že se jednalo většinou o studie nerandomizované, na malé kohortě pacientů. Z výše uvedených studií vyplývá, že CTC zatím své místo v diagnostice nenašly. Avšak detekce CTC mohla být užívána pro lepší iniciační stratifikaci pacientů a pomoci při rozhodování o další terapii, zda např. provést pouze TURM nebo ev. doplnit adjuvantní systémovou léčbu (21).

OSTATNÍ ONKOUROLOGICKÁ ONEMOCNĚNÍ

V oblasti výzkumu nádorů penisu a nádorů varlat v době psaní článků nebyly publikovány téměř žádné práce týkající se výzkumu CTC u těchto onemocnění.

ZÁVĚR

Tekutá biopsie a konkrétně detekce CTC je jistě slibnou metodou nejen v diagnostice, ale i v monitoraci průběhu léčby, předpovědi relapsu či rezistenci pacienta na terapii. Intenzivní výzkum CTC probíhá u KP, nádorů ledvin či močového měchýře. I přes intenzivní probíhající výzkum si budeme muset na levnou a rychlou metodu, která by se mohla užívat v klinické praxi, ještě počkat.

LITERATURA

1. Ondroušková E, Hrstka R. Circulating Tumor DNA in Blood and Its Utilization as a Potential Biomarker for Cancer. *Klin Onkol.* 2015 Sep 15; 28(Suppl. 2): 2S69–74.
2. Cimadamore A, Aurilio G, Nolé F, et al. Update on Circulating Tumor Cells in Genitourinary Tumors with Focus on Prostate Cancer. *Cells.* 2020 Jun 19; 9(6): 1495.
3. Siravegna G, Marsoni S, Siena S, Bardelli A. Integrating liquid biopsies into the management of cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017 Sep; 14(9): 531–548.
4. Lozar T, Gersak K, Cemazar M, et al. The biology and clinical potential of circulating tumor cells. *Radiol Oncol.* 2019 May 8; 53(2): 131–147.
5. Van Der Toom EE, Verdone JE, Gorin MA, Pienta KJ. Technical challenges in the isolation and analysis of circulating tumor cells. *Oncotarget.* 2016 Sep 20; 7(38): 62754–66.
6. Capoun O, Soukup V, Mikulová V, et al. Circulating tumor cells and prostate cancer prognosis. *Cas Lek Cesk.* 2014; 153(2): 72–7.
7. Matějka VM, Fínek J, Králíčková M. Epithelial-mesenchymal Transition in Tumor Tissue and Its Role for Metastatic Spread of Cancer. *Klin Onkol.* 2017 Feb 15; 30(1): 20–7.
8. Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial – mesenchymal transition and implications for cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019 Feb; 20(2): 69–84.
9. Strati A, Markou A, Kyriakopoulou E, Lianidou E. Detection and Molecular Characterization of Circulating Tumour Cells: Challenges for the Clinical Setting. *Cancers.* 2023 Apr 6; 15(7): 2185.
10. de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, et al. Circulating Tumor Cells Predict Survival Benefit from Treatment in Metastatic Castration – Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res.* 2008 Oct 1; 14(19): 6302–9.
11. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and Resistance to Enzalutamide and Abiraterone in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2014 Sep 11; 371(11): 1028–38.
12. Antonarakis ES, Lu C, Luber B, et al. Clinical Significance of Androgen Receptor Splice Variant-7 mRNA Detection in Circulating Tumor Cells of Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With First- and Second-Line Abiraterone and Enzalutamide. *J Clin Oncol.* 2017 Jul 1; 35(19): 2149–56.

13. Cieřlikowski WA, Milecki P, řwierczewska M, et al. Baseline CTC Count as a Predictor of Long-Term Outcomes in High-Risk Prostate Cancer. *J Pers Med*. 2023 Mar 30; 13(4): 608.
14. Kidney cancer statistics | World Cancer Research Fund International [Internet]. [cited 2023 Oct 17]. Available from: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/kidney-cancer-statistics/>.
15. Basso U, Facchinetti A, Rossi E, et al. Prognostic Role of Circulating Tumor Cells in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Large, Multicenter, Prospective Trial. *The Oncologist*. 2021 Sep 1; 26(9): 740–50.
16. Svatek RS, Hollenbeck BK, Holmång S, et al. The Economics of Bladder Cancer: Costs and Considerations of Caring for This Disease. *Eur Urol*. 2014 Aug; 66(2): 253–62.
17. Gazzaniga P, De Berardinis E, Raimondi C, et al. Circulating tumor cells detection has independent prognostic impact in high-risk non- muscle invasive bladder cancer: Influence of CTC on the Natural Course of Early Bladder Cancer. *Int J Cancer*. 2014 Oct 15; 135(8): 1978–82.
18. Flaig TW, Wilson S, Van Bokhoven A, et al. Detection of Circulating Tumor Cells in Metastatic and Clinically Localized Urothelial Carcinoma. *Urology*. 2011 Oct; 78(4): 863–7.
19. Zhang Z, Fan W, Deng Q, et al. The prognostic and diagnostic value of circulating tumor cells in bladder cancer and upper tract urothelial carcinoma: a meta-analysis of 30 published studies. *Oncotarget*. 2017 Aug 29; 8(35): 59527–38.
20. Jin D, Qian L, Xia J, et al. In vivo detection demonstrates circulating tumor cell reduction instead of baseline number has prognostic value in bladder cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cell Oncol*. 2023 Jun; 46(3): 793–7.
21. Král M, Hradil D, Kudláčková ř, et al. New diagnostic options and prognosis prediction of urinary bladder cancer. *Urol. praxi*. 2017 May 1; 18(2): 64–8.



Soutěž ČUS 2024 o nejlepší video publikované v časopise Česká urologie

Soutěž ČUS



Vřechna videa publikovaná v časopise řeská urologie v roce 2024 budou do soutěže zařazena automaticky. Podmínkou zařazení je, ře první autor bude urolog.

Vítězně práce budou vyhlášeny na Výroční konferenci řUS 2025.

Následně budou výsledky zveřejněny v časopisu řeská urologie a na webových stránkách řUS.

Prognostický význam opakované transuretrální resekce měchýře u pacientů s T1 karcinomem močového měchýře

Prognostic significance of multiple transurethral resection in patients with T1 bladder cancer

Vladimír Košík, Michael Pešl, Monika Šlemendová, Alžběta Kantorová, Vojtěch Fiala, Otakar Čapoun, Viktor Soukup

Urologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Došlo: 2. 4. 2024

Přijato: 19. 6. 2024

Kontaktní adresa:

MUDr. Vladimír Košík, FEBU
Urologická klinika VFN 1. LF UK
Ke Karlovu 6, 128 08 Praha 2
e-mail: vladimir.kosik@vfn.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Práce byla podpořena projekty MZ ČR RVO-VFN64165 a UK Praha UNCE: 24/MED/018.

SOUHRN

Košík V, Pešl M, Šlemendová M, Kantorová A, Fiala V, Čapoun O, Soukup V. Prognostický význam opakované transuretrální resekce měchýře u pacientů s T1 karcinomem močového měchýře.

Cíl: Cílem této retrospektivní studie je ověřit, zda provedení vícečetné transuretrální resekce (reTUR) u pacientů s T1 uroteliálním karcinomem močového měchýře nevede ke zhoršení prognózy, dále zhodnotit význam jednotlivých prognostických faktorů při první a druhé reTUR.

Metoda: Do retrospektivní studie bylo zařazeno celkem 363 pacientů s diagnózou T1 uroteliálního karcinomu v letech 2001 až 2022, z toho 260 pacientů podstoupilo aspoň jednu reTUR, u 103 pacientů nebyl reTUR proveden. Standartně v případě nálezu pT1 nádoru v TUR byla indikována reTUR až do doby, kdy byl výsledek histologie pT0, pTa, CIS nebo byl diagnostikován svalovinu infiltrující nádor (stadium pT2 a více). Ke srovnání jednotlivých skupin dle počtu reTUR jsme použili Kaplan-Meierovu metodu odhadu distribuční funkce přežití a Log-rank test. Vliv jednotlivých prognostických faktorů při vícečetné reTUR byl testován pomocí Coxova regresního modelu.

Výsledky: Při srovnání skupin pacientů bez provedené reTUR se skupinou s jednou reTUR, se dvěma reTUR a se třemi a více reTUR nebyl v rámci celého souboru 363 pacientů zjištěn významný rozdíl v celkovém přežití (OS), pro nemoc specifickém přežití (DSS) a přežití bez progresu (PFS). Přežití bez recidivy (RFS) se významně prodlužovalo s počtem provedených výkonů ($p = 0,02$). Podání intravezikální léčby vakcínou BCG bylo v multivariantské analýze jediným z nezávislých prognostických faktorů ve vztahu k OS a PFS. U 147 pacientů s T1 uroteliálním karcinomem léčených intravezikální vakcínou BCG rovněž nebyl zjištěn významný rozdíl

v OS ($p = 0,72$), DSS ($p = 0,75$), PFS ($p = 0,76$), ani RFS ($p = 0,85$) při srovnání odpovídajících skupin pacientů. Podání intravezikální léčby vakcínou BCG u pacientů s nálezem T0, Ta a CIS v reTUR významně souviselo s delším OS ($p = 0,03$) a PFS ($p = 0,01$). Nález karcinomu během první a druhé reTUR zvyšoval riziko budoucí recidivy.

Závěr: Provedení další doby transuretrální resekce v případě opakovaného nálezu T1 karcinomu v reTUR je možné považovat za bezpečné. Dle našich dat, případné komplikace plynoucí z provedení další doby TUR či oddálení případné intravezikální terapie, nezhoršují OS. Nález nádoru při první a druhé reTUR je u pacientů s T1 karcinomem močového měchýře rizikem pro budoucí recidivu.

KLÍČOVÁ SLOVA

Karcinom močového měchýře, reTUR, pT1, BCG.

SUMMARY

Košík V, Pešl M, Šlemendová M, Kantorová A, Fiala V, Čapoun O, Soukup V. Prognostic significance of multiple transurethral resection in patients with T1 bladder cancer.

Aim: The aim of this retrospective study is to investigate whether multiple transurethral resection (reTUR) in patients with T1 urothelial carcinoma of the bladder leads to worse prognosis and to evaluate the significance of individual prognostic factors in the first and second reTUR.

Methods: A total of 363 patients diagnosed with T1 urothelial carcinoma between 2001 and 2022 were included in this retrospective study, of whom 260 patients underwent at least one reTUR and 103 patients did not undergo reTUR. By default, if a pT1 tumor was found in TUR, reTUR was indicated until histology was pT0, pTa, CIS, or a muscle-infiltrating tumor was diagnosed (stage pT2 or more). We used the Kaplan-Meier survival distribution function estimation method and the log-rank test to compare each group according to the number of reTURs. The effect of individual prognostic factors in multiple reTUR was tested using Cox regression model.

Results: When comparing the groups of patients without reTUR with the groups with one

reTUR, two reTUR, and three or more reTUR, there was no significant difference in overall survival (OS), disease-specific survival (DSS), and progression-free survival (PFS) in the entire cohort of 363 patients. Recurrence-free survival (RFS) significantly increased with the number of procedures performed ($p = 0,02$). Administration of intravesical BCG vaccine was the only independent prognostic factor in multivariate analysis in relation to OS and PFS. In 147 patients with T1 urothelial carcinoma treated with intravesical BCG vaccine, there was also no significant difference in OS ($p = 0,72$), DSS ($p = 0,75$), PFS ($p = 0,76$), or RFS ($p = 0,85$) when comparing matched groups of patients. Administration of intravesical BCG vaccine in patients with T0, Ta and CIS findings in reTUR was significantly associated with longer OS ($p = 0,03$) and PFS ($p = 0,01$). Finding cancer during the first and second reTUR increased the risk of future recurrence.

Conclusion: Performing an additional period of transurethral resection in case of recurrence of T1 carcinoma at reTUR can be considered safe. According to our data, potential complications resulting from performing an additional TUR period or delaying any intravesical therapy do not worsen OS. Tumor finding at first and second reTUR is a risk for future recurrence in patients with T1 bladder cancer.

KEY WORDS

Bladder cancer, reTUR, pT1, BCG.

.....

ÚVOD

Karcinom močového měchýře (KMM) je v České republice jedním z nejčastěji diagnostikovaných zhoubných nádorů močového traktu. V pořadí všech nádorových onemocnění jde celosvětově o sedmé nejčastěji diagnostikované nádorové onemocnění u mužů a sedmácté u žen (1). Incidence onemocnění stoupá s věkem pacienta, dvě třetiny onemocnění se vyskytují u pacientů starších 65 let. Do roku 2005 bylo možné v ČR

pozorovat nárůst incidence KMM. Od tohoto roku je incidence konstantní, v roce 2020 dosáhla hodnoty 21,01 pacientů na 100 000 obyvatel. Mortalita setrvává na 8,36 úmrtí na 100 000 obyvatel v roce 2020 (2).

Většina KMM (75 %) je v době diagnózy ve stadiu svalovinu detruzoru neinfiltujících tumorů (pTa, pT1, CIS) (1). Stadium pT1 je definováno jako nádor invadující do subepiteliálního pojiva, bez invaze do musculus detruzor. V případě průkazu nádoru pT1 je indikováno provedení druhé doby TUR s odstupem 2–6 týdnů po primárním výkonu. Důvodem je až 50% riziko perzistence nádoru po primárním výkonu či prokázání tumoru infiltrujícího svalovinu detruzoru (stadium pT2 a více) (3). Nejčastěji je zachycen nádor ve spodině či okraji resekce po primárním transuretrálním výkonu (86 %), méně často pak na jiném místě nežli v místě primární resekce (4).

Pro skupinu svalovinu neinfiltujících nádorů je charakteristická vysoká četnost recidiv, která v nejrizikovější skupině KMM v rámci dlouhodobého sledování dosahuje 70 až 80 % (2). Ke snížení četnosti recidiv a případnému snížení rizika progresu onemocnění je u všech pacientů indikována adjuvantní intravezikální léčba – chemoterapie či imunoterapie, dle příslušné rizikové skupiny (3).

Cílem této práce je zhodnotit prognostický význam negativního/pozitivního nálezu při reTUR a bezpečnost provádění vícečetné reTUR u pacientů s T1 KMM.

METODA

Do retrospektivní studie bylo zařazeno celkem 363 pacientů s nově diagnostikovaným T1 uroteliálním KMM mezi lety 2001–2022. Standardně byla v případě nálezu pT1 nádoru indikována reTUR až do doby výsledné histologie pTa nebo CIS nebo do diagnózy svalovinu infiltrujícího nádoru (stadium pT2 a více). Studie zahrnuje i období, kdy provedení reTUR nebylo součástí běžné klinické praxe, proto u 103 pacientů reTUR nebyla provedena. Pacienty jsme sledovali podle standardního protokolu uvedeného v doporučení Evropské urolo-

gické asociace (EAU) (3). U pacientů jsme hodnotili celkové přežití (OS), pro nemoc specifické přežití (DSS), období bez progresu (PFS) a období bez recidivy (RFS). Progresi onemocnění jsme definovali jako nález svalovinu detruzoru infiltrujícího nádoru nebo nález vzdálených metastáz. Za recidivu byl považován návrat KMM stadia Ta, T1 či CIS. V rámci hodnocení OS jsme nerozlišovali mezi úmrtím pacienta kvůli progresi KMM či z jiných příčin. Ke srovnání jednotlivých skupin dle počtu reTUR byla použita Kaplan-Meierova metoda odhadu distribuční funkce přežití. Vliv jednotlivých faktorů jsme testovali pomocí Log-rank testu, Wilcoxonova testu a Coxova regresního modelu. Prognostický význam hodnocených faktorů, mezi něž patřila hloubka nádorové invaze, míra histologické diferenciaci, přítomnost CIS, podání intravezikální chemoterapie, podání intravezikální léčby vakcínou BCG (Bacillus Calmette-Guérin), počet instilací a podání pokračovací léčby u BCG vakcíny, byl vyjádřen pomocí Hazard Ratio. Statistická významnost byla stanovena na hranici $\alpha = 5\%$.

Pro statistickou analýzu jsme použili software SAS 9.3 (Cary, NC, USA).

VÝSLEDKY

Charakteristika souboru 363 pacientů s nově diagnostikovaným T1 uroteliálním karcinomem močového měchýře je uvedena v tabulce 1. Celkem u 103 pacientů nebyla provedena reTUR. Z celkového počtu 260 pacientů, kteří podstoupili alespoň jednu dobu reTUR, absolvovalo 229 pacientů jednu dobu reTUR, 25 pacientů podstoupilo dvě doby reTUR, čtyři pacienti tři doby reTUR a dva pacienti čtyři doby reTUR. Medián sledování v celém souboru byl 5,3 let.

Při srovnání skupin pacientů bez provedené reTUR se skupinou s jednou reTUR, s dvěma reTUR a s třemi a více reTUR jsme nezjistili významné rozdíly v OS, DSS ani PFS (Obr. 1).

Přežití bez recidivy se při srovnání jednotlivých skupin pacientů bez reTUR, s jednou a se dvěma a více reTUR významně prodlužovalo s počtem provedených výkonů ($p = 0,0224$) (Obr. 2).

V době první, druhé a třetí reTUR jsme zkoumali prognostický význam následujících parametrů – hloubka nádorové invaze, míra histologické diferenciace, přítomnost CIS, podání intravezikální chemoterapie, podání intravezikální léčby vakcínou BCG, počet instilací, podání pokračovací léčby u BCG vakcíny. Mezi nejvýznamnější faktory ovlivňující OS a PFS u pacientů s jednou a více reTUR patřila léčba vakcínou BCG (Tab. 3, Obr. 3).

Nález karcinomu během první a druhé reTUR přinášel nezávislou prognostickou informaci stran rizika budoucí recidivy KMM (Log-rank test, $p = 0,038$ a $p = 0,01$).

Z celkového počtu 363 pacientů byla intravezikální vakcína BCG podána u 147 pacientů, intravezikální chemoterapie u 26 pacientů, bez adjuvantní intravezikální léčby zůstalo 180 pacientů. Celkem deset pacientů bylo vyloučeno z analýzy, u jednoho jsme neměli dostupná data o intravezikální léčbě, u zbylých nebyl podán dostatečný počet výplachů (šest u BCG, čtyři u intravezikální chemoterapie). Při srovnání jednotlivých skupin podle druhu podané adjuvantní intravezikální léčby, tj. BCG oproti intravezikální chemoterapii oproti žádné léčbě, jsme zjistili významný rozdíl ve prospěch intravezikální léčby (BCG, intravezikální chemoterapie) u DSS ($p = 0,0006$), PFS ($p = 0,0014$) a RFS ($p < 0,0001$). Celkové přežití nebylo v našem souboru intravezikální léčbou významně ovlivněné ($p = 0,1426$). V multivariantní analýze bylo podání intravezikální léčby vakcínou BCG jediným nezávislým prognostickým faktorem ve vztahu k OS a PFS (Tab. 3).

Vliv počtu provedených reTUR na prognózu jsme rovněž hodnotili na homogenním souboru

147 pacientů léčených intravezikální vakcínou BCG, která je v současné době považována za standardní způsob léčby u T1 uroteliálních karcinomů. Při srovnání skupin pacientů bez reTUR, s jednou reTUR, dvěma reTUR a třemi a více reTUR jsme nezjistili významný rozdíl v OS ($p = 0,7207$), DSS ($p = 0,7479$), PFS ($p = 0,7604$) ani RFS ($p = 0,8547$). Soudíme tedy, že provedení vícečetné reTUR u pacientů s T1 uroteliálním karcinomem není spojeno s horší prognózou.

DISKUZE

Součástí standardní léčby T1 uroteliálního KMM je v případě nálezu pT1 nádoru provedení druhé doby TUR s odstupem 2–6 týdnů po primárním výkonu (3). V naší práci jsme na křivce OS ukázali, že rizika spojená s opakováním endoskopického

Tab. 1. Charakteristika souboru

Tab. 1. Characteristics of the group

celkem pacientů	363
muži/ženy, počet	272/91
věk, průměr	69,5
bez reTUR, počet (%)	103 (28)
1× reTUR, počet (%)	229 (63)
2× reTUR, počet (%)	25 (7)
3× reTUR, počet (%)	4 (1)
4× reTUR, počet (%)	2 (1)
adjuvantní CHT, počet	35
adjuvantní BCG, počet	160
bez adjuvantní léčby	168

TUR – transuretrální resekce, CHT – chemoterapie, BCG – Bacillus Calmette–Guérin

Tab. 2. Srovnání skupin podle počtu dob reTUR, Kaplan-Meierova metoda odhadu distribuční funkce přežití, Log-rank test

Tab. 2. Comparison of groups according to the number of reTUR periods, Kaplan-Meier method of estimating the survival distribution function, Log-rank test

Počet dob reTUR	OS	DSS	PFS	RFS
0 vs. 1× vs. 2× vs. ≥ 3×	$p = 0,3852$	$p = 0,4531$	$p = 0,4951$	$p = 0,0501$
0 vs. 1× vs. ≥ 2×	$p = 0,2968$	$p = 0,2692$	$p = 0,5303$	$p = 0,0224$
0 vs. ≥ 1×	$p = 0,2205$	$p = 0,9747$	$p = 0,3249$	$p = 0,0061$
1× vs. 2×	$p = 0,5773$	$p = 0,1460$	$p = 0,9827$	$p = 0,6088$
2× vs. 3×	$p = 0,2895$	nehodnotitelné	$p = 0,2512$	$p = 0,2512$

OS – overall survival, DSS – disease specific survival, PFS – progression free survival, RFS – recurrence free survival, TUR – transuretrální resekce

výkonu v anestezii, případně riziko oddálení intravezikální terapie, nezhoršují prognózu pacienta (Obr. 1). Absence reziduálního tumoru v reTUR je pozitivním prognostickým faktorem v případě hodnocení délky RFS a současně ukazatelem kvality provedení primární TUR.

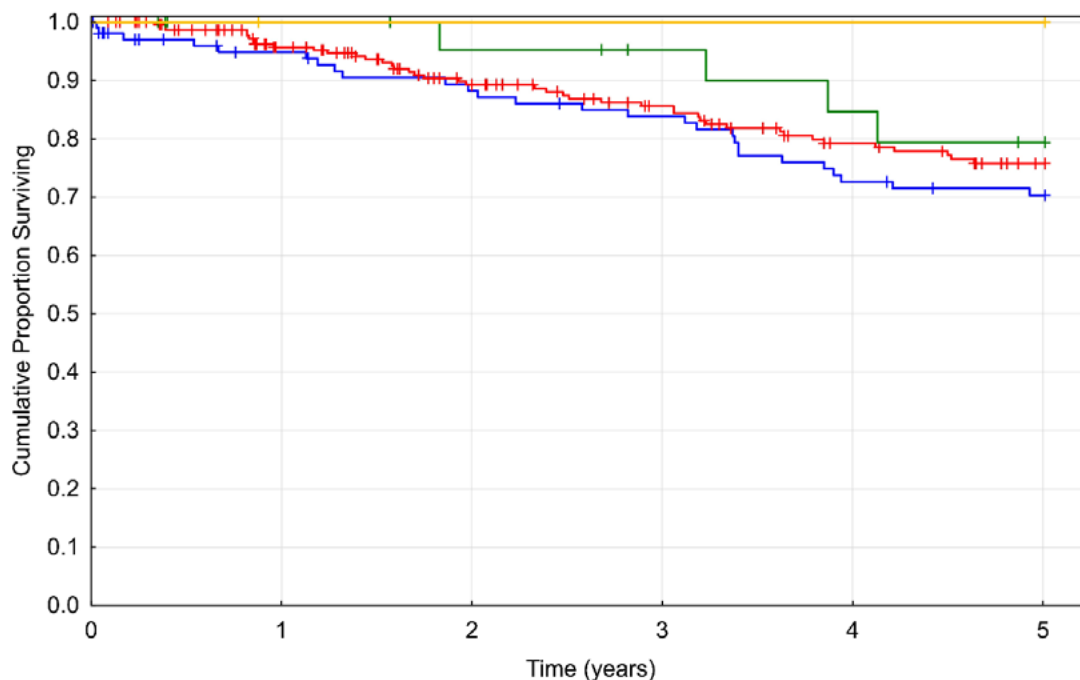
Obdobných výsledků jako my dosáhli Divrik et al. v prospektivní randomizované studii, které se zúčastnilo celkem 210 pacientů s T1 tumorem zjištěným v primoTUR. Celkem 105 pacientů podstoupilo druhou dobu TUR, autoři prokázali menší riziko recidivy onemocnění v průběhu 5letého

Tab. 3. Coxova analýza proporcionálního modelu rizik s více proměnnými – nezávislé prognostické faktory při první a druhé reTUR pro predikci celkového, pro nádor specifického přežití, rizika recidivy a progresu nádoru

Tab. 3. Cox proportional hazards model analysis with multivariable independent prognostic factors at first and second reTUR to predict overall, tumor-specific survival, risk of recurrence and tumor progression

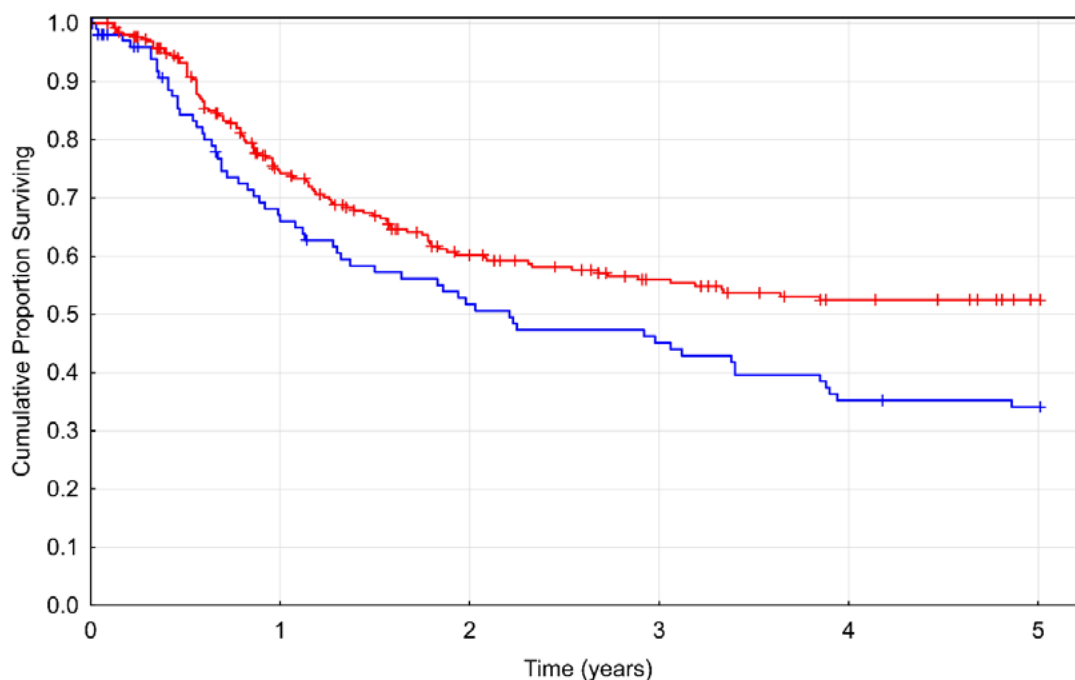
	1. reTUR				2. reTUR			
Analýza	Proměnná	HR	95% CI	p hodnota	Proměnná	HR	95% CI	p hodnota
OS	BCG	0,424	0,188 0,955	0,0383	OS	—	—	—
	maintenance	0,379	0,157 0,915	0,0310		—	—	—
DSS	—	—	—	—	DSS	—	—	—
PFS	BCG	0,369	0,166 0,822	0,0147	PFS	—	—	—
	maintenance	0,336	0,140 0,806	0,0146		—	—	—
RFS	Stadium (0 vs. Ta, T1, CIS)	1,500	1,020 2,207	0,0393	RFS	4,212	1,283 13,831	0,0178

HR – hazard ratio, CI – interval spolehlivosti, BCG – intravezikální léčba vakcínou Bacillus Calmette-Guérin, maintenance – udržovací léčba vakcínou Bacillus Calmette-Guérin



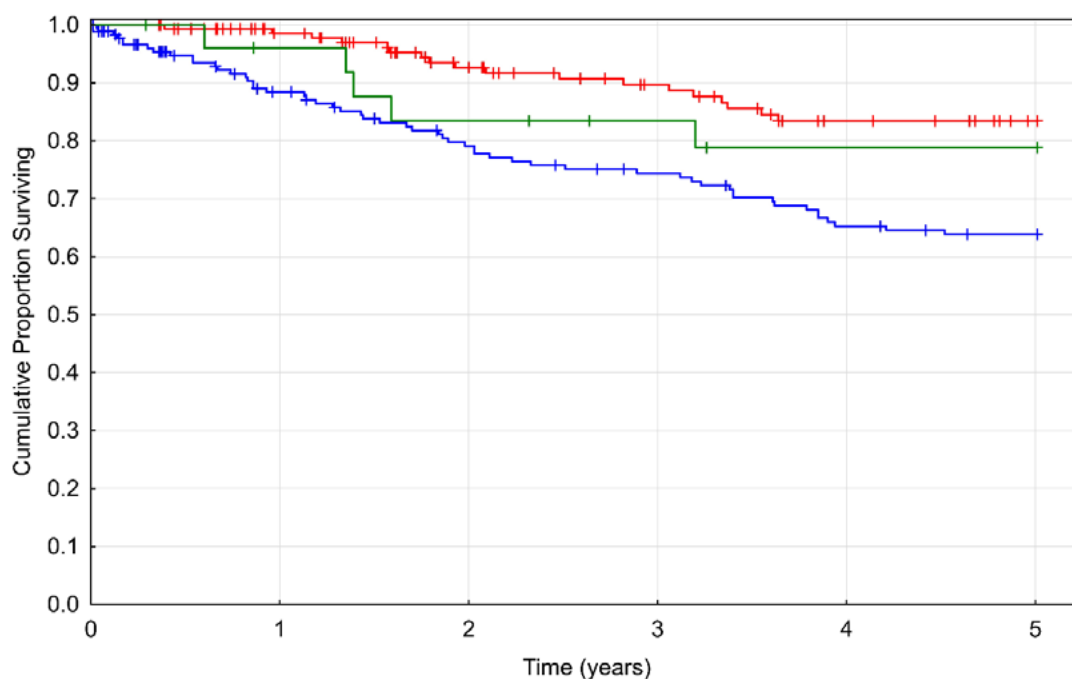
Obr. 1. Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití pacientů (log-rank test, $p = 0,3852$). Modrá čára: pacienti bez reTUR (103 pacientů). Červená čára: jedna doba reTUR (229 pacientů). Zelená čára: dvě doby reTUR (25 pacientů). Žlutá čára: tři a více dob reTUR (6 pacientů)

Fig. 1. Kaplan-Meier curves of overall survival of patients (log-rank test, $p = 0.3852$). Blue line: patients without reTUR (103 patients). Red line: one period of reTUR (229 patients). Green line: two periods of reTUR (25 patients). Yellow line: three or more periods of reTUR (6 patients)



Obr. 2. Kaplan-Meierovy křivky přežití pacientů, kteří zůstali bez recidivy (log-rank test, $p = 0,0061$). Modrá čára: pacienti bez reTUR (103 pacientů). Červená čára: pacienti s alespoň jednou dobou reTUR (260 pacientů)

Fig. 2. Kaplan-Meier survival curves for patients who remained relapse-free (log-rank test, $p = 0.0061$). Blue line: patients without reTUR (103 patients). Red line: patients with at least one period of reTUR (260 patients)



Obr. 3. Kaplan-Meierovy křivky přežití pacientů, kteří zůstali bez progresce (log-rank test, $p = 0,0110$). Červená čára: pacienti léčeni BCG vakcínou (147 pacientů). Zelená čára: pacienti léčeni intravezikální CHT (26 pacientů). Modrá čára: pacienti bez adjuvantní terapie (180 pacientů)

Fig. 3. Kaplan-Meier survival curves for patients who remained progression-free (log-rank test, $p = 0.0110$). Red line: patients treated with BCG vaccine (147 patients). Green line: patients treated with intravesical CHT (26 patients). Blue line: patients without adjuvant therapy (180 patients)

sledování u pacientů, kteří podstoupili reTUR (RFS ve skupině reTUR 59 %, oproti 32 % ve skupině bez reTUR). Obdobných výsledků bylo dosaženo při hodnocení období bez progresu (PFS ve skupině reTUR 93 %, oproti 79 % ve skupině bez reTUR). Celkové přežití se v obou skupinách významně nelišilo: 68 % ve skupině pacientů s reTUR a 64 % u pacientů bez reTUR (5).

Lede et al. v metaanalýze, při které hodnotili RFS, OS a PFS u pacientů s T1 KMM, prokázali menší riziko recidivy u pacientů, kteří podstoupili reTUR ve sledovaném období jednoho roku, respektive tří let (risk ratio 1,10, respektive 1,15). Současně však nebyl rozdíl mezi oběma skupinami v případě hodnocení RFS v dlouhodobém horizontu 5, 10 a 15 let. Oproti naší studii prokázali benefit v případě hodnocení OS ve prospěch pacientů ze skupiny reTUR (risk ratio 1,33 v průběhu 10 let), avšak vstupní data metaanalýzy byla značně heterogenní (6).

Blindheim et al. při svém hodnocení neprokázali benefit reTUR v případě hodnocení nádorově specifického přežití (HR 1,02, $p = 0,933$). Oproti naší studii byl prokázán benefit v případě hodnocení OS (HR 0,79; $p = 0,017$). Věk pacienta a stadium v reTUR byly hlavními rizikovými faktory ovlivňující specifické přežití (7).

Stanovením rizikových faktorů predikujících reziduální tumor u pacientů s pT1 HG tumorem v primotUR se zabývali Soria et al. Do studie zařadili celkem 321 pacientů, přítomnost svaloviny detruzoru (HR 1,99; $p = 0,02$), absence CIS (HR 0,29; $p = 0,005$) a technika en-bloc resekce (HR 7,71; $p = 0,01$) byly prediktivními faktory negativní histologie v reTUR (pT0). Ve shodě s naší studií byla potvrzena horší prognóza u pacientů s pozitivní histologií v reTUR v případě hodnocení RFS a PFS (8).

Dalbagni et al. se ve své retrospektivní studii publikované v roce 2009 zabývali prognózou pacientů v případě perzistence nálezu pT1 v reTUR. Celkem reTUR podstoupilo 523 pacientů, u 106 bylo zjištěno stadium svalovinu infiltrujícího karcinomu, u 106 pacientů nebyl prokázán svalovinu infiltrující karcinom. Disease-specific death v hodnoceném období 5 let dosáhla 8 % ve skupině pacientů s histologií pT0 či pTa, ve skupině pT1 v reTUR 10 % a 44 % u pacientů s nálezem svalovinu infiltrujícího tumoru v reTUR (9).

Výhodou naší studie je poměrně velký počet pacientů a dlouhé sledovací období, v některých případech až 20 let. Dle dostupných dat je naše práce první, která hodnotí prognostický význam vícečetných reTUR. Dlouhé sledovací období je však současně i limitací, protože v průběhu let došlo ke změnám v provedení TUR – využití bipolárního zapojení, technika en-bloc resekce a další. Jsme si tedy vědomi, že publikujeme výsledky značně heterogenního souboru. Dalším limitem je fakt, že se jedná o retrospektivní studii, a že počet pacientů ve skupině s druhou a vyšší reTUR je nízký, což limituje výpovědní hodnotu analýz u tohoto způsobu léčby.

ZÁVĚR

Dle doporučení EAU a ve shodě s našimi výsledky, by v případě průkazu pT1 nádoru v TUR, měla následovat druhá doba TUR s odstupem cca 2–6 týdnů. Dle našich dat není provedení další doby transuretrální resekce v případě opakovaného nálezu Ta nebo T1 karcinomu či CIS v reTUR spojeno s horší prognózou. Přetrvávání nádoru při prvním a druhém reTUR můžeme u pacientů s T1 KMM považovat za rizikový faktor budoucí recidivy.

LITERATURA

1. van Rhijn BW, Burger M, Lotan Y, et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *Eur Urol*. 2009 Sep; 56(3): 430–42.
2. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. ISSN 1802-8861, Datum přístupu: 17. 1. 2024.

3. Babjuk M, Burger M, Capoun O, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol*. 2022 Jan; 81(1): 75–94. doi: 10.1016/j.eururo.2021.08.010. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34511303.
4. Schwaibold HE, Sivalingam S, May F, Hartung R. The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer. *BJU Int*. 2006 Jun; 97(6): 1199–201. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06144.x. Epub 2006 Mar 23. PMID: 16566814.
5. Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF, et al. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2018 Jun; 73(6): 925–933.
6. Lin L, Guo X, Ma Y, et al. Does repeat transurethral resection of bladder tumor influence the diagnosis and prognosis of T1 bladder cancer? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2023 Jan; 49(1): 29–38. doi: 10.1016/j.ejso.2022.06.005. Epub 2022 Jun 13. PMID: 35752497.
7. Blindheim AJ, Fosså SD, Babigumira R, Andreassen BK. The use of reTURB in T1 bladder cancer: a Norwegian population-based study. *Scand J Urol*. 2021 Aug; 55(4): 268–274.
8. Soria F, D'Andrea D, Moschini M, et al. Predictive factors of the absence of residual disease at repeated transurethral resection of the bladder. Is there a possibility to avoid it in well-selected patients? *Urol Oncol*. 2020 Mar; 38(3): 77.e1–77.e7.
9. Dalbagni G, Vora K, Kaag M, et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. *Eur Urol*. 2009 Dec; 56(6): 903–10. doi: 10.1016/j.eururo.2009.07.005. Epub 2009 Jul 17.

Léčba oboustranných objemných angiomyolipomů ledviny everolimem

Everolimus in treatment of bilateral giant angiomyolipomas

Kristýna Blažková¹, Vladimír Šámal¹, Igor Richter², Vít Paldus¹

¹Urologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

²Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

Došlo: 30. 4. 2024

Přijato: 28. 5. 2024

Kontaktní adresa:

MUDr. Kristýna Blažková
Urologické oddělení,
Krajská nemocnice Liberec, a. s.
Husova 10, 460 63 Liberec
e-mail: kristyna.blazkova@nemlib.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

SOUHRN

Blažková K, Šámal V, Richter I, Paldus V. Léčba oboustranných objemných angiomyolipomů ledviny everolimem.

Kazuistika poukazuje na možnost farmakologické terapie everolimem u pacientů s chirurgicky neřešitelným rozsáhlým postižením ledvin angiomyolipomy, které pacienty ohrožují závažným krvácením.

KLÍČOVÁ SLOVA

Angiomyolipom, everolimus, superselektivní embolizace, Wunderlichův syndrom.

SUMMARY

Blažková K, Šámal V, Richter I, Paldus V. Everolimus in treatment of bilateral giant angiomyolipomas.

The case study highlights the possibility of pharmacological therapy with everolimus for patients with extensive kidney angiomyolipomatosis, which poses a serious risk of bleeding to the patients.

KEY WORDS

Angiomyolipoma, everolimus, superselective embolization, Wunderlich's syndrome.

.....

ÚVOD

Angiomyolipom (AML) je nejčastější benigní nádor ledvin mezenchymálního původu, je složený z tukové tkáně, hladké svaloviny a cév. Celková prevalence dosahuje 0,44 %, častější je u žen (1). Pro charakteristický vzhled AML obvykle postačuje k diagnóze nález na zobrazovacích metodách.

V 80 % případů se AML vyskytuje sporadicky, ve 20 % je asociován s dědičným onemocněním, zejména s tuberózní sklerózou (TSC). Většinou se jedná o solitární lézi, pouze v 5 % případů se vy-

skytuje vícečetně. TSC je autozomálně dominantně dědičné onemocnění způsobené mutací tumor supresorových genů TSC1 a TSC2, vedoucí k poruše syntézy hamartinu a tuberinu, které působí jako inhibitory signální dráhy mTOR (mammalian target of rapamycin). Výsledkem je dysregulace buněčného růstu a proliferace. Klinicky se projevuje gliomy mozku spojenými často s epilepsií a mentální retardací, vznikem AML ledvin, charakteristickými kožními změnami (angiofibromy, fibrózní plaky, hypomelanotické makuly), případně lymfangioleiomyomatózou plic.

Histologicky byl v minulosti AML považován za hamartom, v současnosti se považuje za benigní tumor původem z perivaskulárních epitelioidních buněk. Velmi vzácná a relativně nově popsaná epitelioidní varianta AML má vlastnosti maligního tumoru a nepříznivou prognózu (2).

V naprosté většině případů jsou, zejména menší AML, asymptomatické a často náhodným nálezem na zobrazovacích metodách. Rizikem pro pacienty je ruptura a následné krvácení. Toto riziko vzrůstá s velikostí léze. AML je vůbec nejčastější příčinou spontánního netraumatického krvácení do retroperitonea (Wunderlichova syndromu) (3). Riziko ruptury je u tumorů menších než 4 cm přibližně 13 %, u větších než 4 cm vzrůstá na 51 % (1).



Obr. 1. Největší AML levé ledviny před zahájením systémové léčby. Zde došlo k zakrvácení, patrný perirenální hematoma

Fig. 1. The largest AML of the left kidney, presenting with bleeding. Perirenal hematoma of the left kidney

Symptomatologie (včetně mírnějších chronických bolestí a mírné hematurie) je u tumorů větších než 4 cm vyjádřena dokonce až v 94 % (1). Dle nových poznatků je však při posuzování rizika krvácení nutno přihlídnout k dalším radiologickým charakteristikám tumoru, a to jeho vaskularizaci, přítomnosti intrarenálních aneurysmat a nízkému podílu tukové tkáně (1).

Základním postupem při nálezu AML je dispenzarizace. V případě AML menšího než 4 cm provádíme ultrazukové vyšetření jednou ročně, pokud je takový AML symptomatický, lze zvážit léčbu. U asymptomatického AML většího než 4 cm provádíme ultrazuk ledvin po 6 měsících, pokud je AML větší než 4 cm symptomatický, je indikována léčba (1). V případech mnohočetného oboustranného postižení je rozhodnutí o elektivní intervenci komplikované pro riziko následného rozvoje renální insuficience.

KAZUISTIKA

Prezentujeme kazuistiku nyní 37leté pacientky, kterou sledujeme od roku 2006 pro oboustranné AML ledvin gigantické velikosti (největší AML velikosti 12 cm). Pro mnohočetné bilaterální postižení a podezření na onemocnění TSC bylo doplněno CT mozku bez prokázané patologie, jinak byla pacientka bez neurologické či dermatologické symptomatologie. Genetické vyšetření nebylo provedeno.



Obr. 2. Regrese ložisek po léčbě

Fig. 2. Regression of the lesions after treatment

Pacientka prodělala celkem tři ataky krvácení do retroperitonea při spontánní netraumatické ruptuře AML, a to v letech 2011, 2016 a 2022. Všechny ataky krvácení byly zvládnuty selektivní embolizací. Progredovala však velikost AML a přetrvávalo vysoké riziko dalšího krvácení.

Jako jediná možnost prevence dalších epizod krvácení připadala v úvahu oboustranná nefrektomie a hemodialýza, tento postup si však pacientka nepřála. Pacientce jsme nabídli systémovou terapii everolimem. Zdravotní pojišťovnou byla schválena mimořádná úhrada léčby. Podávání léčiva a další sledování pacientky následně probíhalo cestou klinického onkologa. Léčba byla zahájena v listopadu 2022 dávkou 10 mg everolimu denně. Po třech týdnech od nasazení bylo nutno medikaci přechodně vysadit pro rozvoj akutní stomatitidy grade 3. Po odeznění příznaků byl everolimus nasazen opět v redukované dávce 5 mg/den, s výrazně lepší tolerancí. Mírná hyperlipidemie byla řešena dietou, k jiným nežádoucím účinkům nedošlo. Od zahájení léčby nedošlo k žádné epizodě krvácení. Kontrolní CT po 7 měsících léčby prokázalo parciální regresi onemocnění. Došlo k redukci velikosti největšího AML o 41,3 % dle RECIST 1.1 kritérií. Další CT již prokázalo stacionární velikost ložisek. Vzhledem k regresi nálezu, dále asymptomatickému průběhu onemocnění a přetrvávající lehké stomatitidě byla léčba vysazena v říjnu 2023.

DISKUZE

Riziko krvácení AML je spojeno s jeho velikostí. S ohledem na oboustranné velkoobjemové poškození a riziko rozvoje renální insuficience byla pacientka dlouhodobě řešena konzervativně. V případě naší pacientky postačovala při krvácivých epizodách selektivní embolizace, i tato metoda však může selhat a krvácení vést k nefrektomii (4).

V terapii AML jsou dnes v popředí zájmu nefronšetřící metody. Z chirurgických metod je to resekce tumoru, dále se uplatňuje selektivní embolizace, jejíž nevýhodou je však následná revaskularizace tumoru a jeho opětovný růst. Z alternativních metod může být v některých případech vhodná

radiofrekvenční ablace, nebo kryoablace, pro tyto metody však bývá limitující velikost tumoru a riziko sekundárního krvácení.

Novější možností, prozkoumanou především u pacientů s TSC, je systémová léčba. Při vzniku a růstu AML hraje klíčovou roli mammalian target of rapamycin (mTOR), jehož exprese je vlivem mutace tumor supresorových genů TSC1 a TSC2 zvýšená a vede k vyšší produkci vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF) a následné angiogenezi. Léčiva ze skupiny mTOR inhibitorů tedy zasahují do zásadního bodu v patogenezi AML. V roce 2013 studie EXIST-2 prokázala účinnost everolimu v redukci velikosti AML u pacientů s TSC. Již i u sporadických AML léčených everolimem byla prokázána regrese onemocnění (5), u těchto pacientů se však stále jedná o léčbu off-label.

Léčba everolimem přináší riziko nežádoucích účinků (NÚ). Obecně je zvýšena náchylnost k infekcím, často se vyskytují stomatitidy, exantémy, únava, metabolické poruchy, jako hyperglykemie a hyperlipidemie, anémie a trombocytopenie. Až u 35 % vedou NÚ k alespoň dočasnému vysazení léčby (6). Většinou jsou však NÚ řešitelné redukcí dávky.

Dosud není jednoznačně určeno, jak dlouho by měl být everolimus pacientům podáván. Vzhledem k příznivému efektu everolimu na velikost ložisek prokázánému ve studii EXIST-2 (léčebné odpovědi dosáhlo 42 % pacientů s everolimem, 0 % ve skupině s placebem) (7) se její autoři rozhodli v léčbě pokračovat i po ukončení studie. Cílem bylo určit léčebnou odpověď, která byla definována jako zmenšení objemu tumoru ≥ 50 %. Medián podávání everolimu byl 46,9 měsíce. Více než 80 % pacientů užívalo everolimus více než 2,8 roku. K léčebné odpovědi došlo u 58 % pacientů (7). K nejvýznamnější regresi došlo během prvních 3 měsíců léčby, obdobně jako u naší pacientky, ale i nadále docházelo k pomalému, ale kontinuálnímu zmenšování ložisek (7). V jiné studii byl na menším souboru pacientů s TSC (8) prokázán i efekt počáteční 6měsíční indukční terapie everolimem v plné dávce s následnou udržovací terapií dávkou 2,5 mg everolimu denně – s cílem lepší tolerance léku a prevence opětovného růstu AML. Vzhledem k nedostatku dat u tohoto vzácného onemocnění však často postupujeme individuálně.

ZÁVĚR

Léčba everolimem představuje další možnost konzervativní léčby pro pacienty s oboustrannými AML nebo AML v solitární ledvině, které nejsou jinak řešitelné.

Svým kauzálním působením v patogenezi AML snižuje objem nádoru, který zůstává hlavním z rizi-

kových faktorů krvácivých příhod. Potenciálně též může redukcí objemu umožnit následný resekcční výkon. Dosud však existuje omezené množství dat prokazujících snížení rizika krvácivých příhod. Nejedná se o standardní postup, avšak u jinak neřešitelného postižení přináší další možnost léčebného ovlivnění se zachováním renálního parenchymu.

LITERATURA

1. **Ürge T, Pitra T, Chudáček Z, et al.** Nové trendy v léčbě renálního angiomyolipomu. *Ces Urol.* 2015; 19(2): 106–117.
2. **Citak EC, Yilmaz EB, Yaman E, et al.** Malignant epitheloid angiomyolipoma of the kidney in a child treated with sunitinib, everolimus and axitinib. *Can Urol Assoc J.* 2015; 9(7–8):E542–5.
3. **Paldus V, Šámal V, Mečl J.** Wunderlichův syndrom – soubor pacientů s netraumatickým spontánním krvácením do retroperitonea. *Ces Urol.* 2019; 23(3): 230–236.
4. **Bocková J, Kuldan R.** Spontánní ruptura renálního angiomyolipomu. *Ces Urol.* 2017; 21(2): 172–175.
5. **Geynisman DM, Kadow BT, Shuch BM, et al.** Sporadic Angiomyolipomas Growth Kinetics While on Everolimus: Results of a Phase II Trial. *J Urol.* 2020; 204(3): 531–537.
6. **Lee L, Ito T, Jensen RT.** Everolimus in the treatment of neuroendocrine tumors: efficacy, sideeffects, resistance, and factors affecting its place in the treatment sequence. *Expert Opin Pharmacother.* 2018 Jun; 19(8): 909 –928.
7. **Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al.** Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. *PLoS One.* 2017; 12(8): e0180939.
8. **Luo C, Ye WR, Zu XB, et al.** Low-Dose Everolimus Maintenance Therapy for Renal Angiomyolipoma Associated With Tuberous Sclerosis Complex. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 744050.

Adenokarcinom urachu u mladého pacienta

Urachal adenocarcinoma in a young patient

Juraj Beniak¹, Kamil Belej^{1,3}, Marie Nováková², Miroslav Záleský¹

¹Urologická klinika 1. LF UK a ÚVN, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

²Oddělení patologie, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

³Urologické pracoviště, Nemocnica Bory, Bratislava

Došlo: 14. 3. 2024

Přijato: 5. 5. 2024

Kontaktní adresa:

MUDr. Juraj Beniak, FEBU
Urologická klinika 1. LF UK a ÚVN,
Ústřední vojenská nemocnice –
Vojenská fakultní nemocnice
U Vojenské nemocnice 1200
169 02 Praha 6
e-mail: beniak.ju@gmail.com

Střet zájmů: Žádný.

Podpora: Práce byla podpořena institucionální podporou Ministerstva obrany (DZRVO-MO1012).

SOUHRN

Beniak J, Belej K, Nováková M, Záleský M. Adenokarcinom urachu u mladého pacienta.

Prezentujeme vzácný případ symptomatického karcinomu urachu u mladého pacienta, který na našem pracovišti podstoupil chirurgickou excizi tumoru a je v remisi. Jedná se o vzácnou diagnózu, na kterou je ale potřeba při vyšetření pacienta s hematurií myslet.

KLÍČOVÁ SLOVA

Cystektomie, karcinom, resekce, urachus.

SUMMARY

Beniak J, Belej K, Nováková M, Záleský M. Urachal adenocarcinoma in a young patient.

We present a case of a young patient with a symptomatic urachal carcinoma. The patient underwent surgical resection at our department and is now in remission. Urachal cancer must be considered when examining a patient with visible hematuria.

KEY WORDS

Cystectomy, carcinoma, resection, urachus.

.....

ÚVOD

Urachus je vazivový pruh spojující vrchol měchýře s pupkem, v průběhu embryogeneze bývá obliterován a přeměněn na ligamentum umbilicale medianum. Asi u třetiny pacientů nezanikne úplně a v jeho průběhu se můžou objevit různé anomálie – perzistující urachus, cysta urachu, sinus urachu či vezikourachální divertikl (1, 2, 3).

Karcinom urachu je velmi vzácné onemocnění (0,01 % všech nádorů v dospělém věku, 1 % nádorů močového měchýře) a je častější u mužů. Vyskytuje se nejčastěji ve věku 52–59 let, obecně postihuje

mladší populaci než uroteliální karcinom měchýře (1, 6, 9). Nejčastějším podtypem je adenokarcinom. Často se vyskytuje bez klinických symptomů, pokud se symptomy objeví, nejčastější je hematurie. Při diagnostice je metodou volby cystoskopie a CT vyšetření. Nádory se vyskytují ve střední čáře kdekoliv v průběhu urachu, nejčastěji však ve vrcholu měchýře, někdy s exofytickou složkou propagující se do jeho lumen (4).

Bylo navrženo několik stagingových systémů urachálních malignit, nejčastěji je dodnes využívaný systém dle Sheldona z roku 1984, lze použít ale i například klasifikaci dle Mayo Clinic, či TNM klasifikaci (Tab. 1) (5, 9).

Při nálezů pokročilého onemocnění či generalizace je prognóza nepříznivá (medián přežití 12–24 měsíců) (6). Pokud je onemocnění lokalizované, zlatým standardem léčby je kompletní chirurgická excize nádoru zahrnující parciální či radikální cystektomii, odstranění celého urachu včetně umbiliku a případně i spádových lymfatických uzlin (3, 7, 9).

I po radikální operaci je vysoké riziko recidivy onemocnění (15–18 %), zvláště u lokálně pokročilejších nádorů (8, 9). V současné době neexistuje standardní protokol neoadjuvantní či adjuvantní onkologické terapie a její přínos je nejasný. V případě generalizovaného onemocnění se využívají chemoterapeutické režimy na bázi 5-fluorouracilu (v kombinaci s cisplatinou či leukovorinem) (3).

V naší kazuistice prezentujeme případ karcinomu urachu u mladého pacienta, který úspěšně podstoupil chirurgickou intervenci a je v remisi.

KAZUISTIKA

42letý pacient, muž, nekuřák, bez interních komorbidit, byl vyšetřen na urologické ambulanci pro hematurii. Pacient neměl další symptomy, byl bez bolesti, strangurií či urgencí. Kultivace moči byla negativní. Vstupně měl pacient normální palpační nález na břiše a zevním genitálu, per rectum vyšetření bylo bez hmatné rezistence. Na ultrazvukovém vyšetření bylo vyjádřeno podezření na solidní útvar ve vrcholu měchýře, ledviny s normálním nálezem, bez hydronefrózy. Bylo doplněno CT vyšetření hrudníku, břicha a malé pánve s kontrastní látkou, kde byla ve vertexu měchýře nalezena expanze velikosti 48 × 32 × 26 mm se solidní i cystickou složkou, bez známek lymfadenopatie či generalizace (Obr. 1). Cystoskopie prokázala široce přisedlý papilární tumor ve vrcholu močového měchýře. Na základě vzhledu a rozsahu afekce bylo vyjádřeno podezření na nádor urachu s prorůstáním do močového měchýře, bez možnosti radikálního ošetření endoskopickou operací.

Dle indikace multidisciplinárního semináře byla provedena otevřená resekce měchýře s cystoskopickou kontrolou okrajů, součástí resekátu byl i pozůstatek urachu ve formě pruhu směřujícího k pupku (Obr. 2, 3). Jelikož pruh nedosahoval až k umbiliku, byl pupek během operace zachován. Výkon proběhl bez komplikací. Histologicky byl prokázán středně diferencovaný adenokarcinom, s pozitivním imunohistochemickým barvením CK 7 a CK 20 (Obr. 4, 5). Jed-

Tab. 1. Přehled stagingových systému urachálních karcinomů (5)

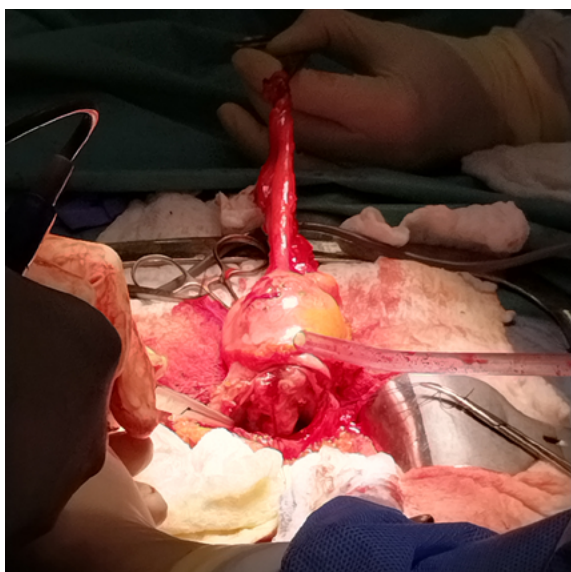
Tab. 1. Overview of urachal carcinoma staging systems

Stadium	Sheldon	Mayo	TNM
I	Nádor ohraničený na sliznici urachu	Nádor ohraničený na urachus/měchýř	(T1) Nádor s invazí do podslizničního vaziva
II	Lokální invaze v rámci urachu	Propagace mimo svalovinu měchýře/urachu	(T2) Prorůstání do svaloviny
III	A: Invaze do měchýře B: Invaze do břišní stěny C: Invaze do peritonea D: Invaze do jiných břišních orgánů (kromě měchýře)	Metastáze do regionálních lymfatických uzlin	(T3) Prorůstání do periurachálních/perivezikálních měkkých tkání, do prostaty, dělohy či pochvy
IV	A: Metastáze do regionálních lymfatických uzlin B: Vzdálené metastáze	Vzdálené metastáze	(T4) Prorůstání do břišní stěny/vzdálená disseminace



Obr. 1. CT vyšetření zobrazuje expanzi ve vrcholu měchýře s cystickou a také solidní intraluminální složkou

Fig. 1. CT scan shows a tumor in the dome of the bladder with cystic and solid components

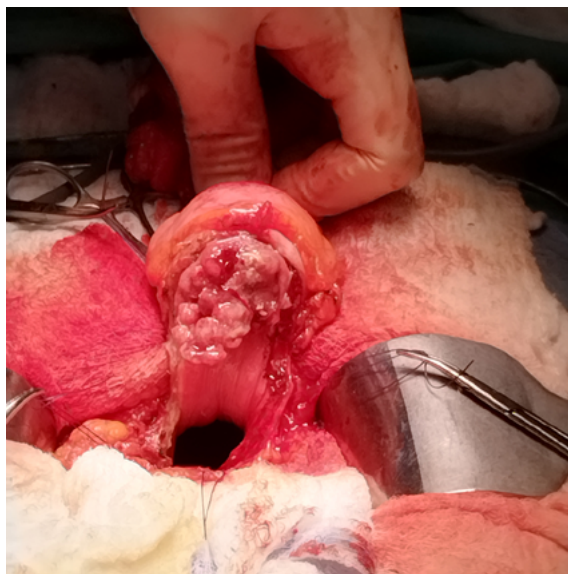


Obr. 2. Peroperační snímek solidního nádoru vrcholu měchýře se zbytkem urachu

Fig. 2. Tumor in the dome of the bladder with urachus

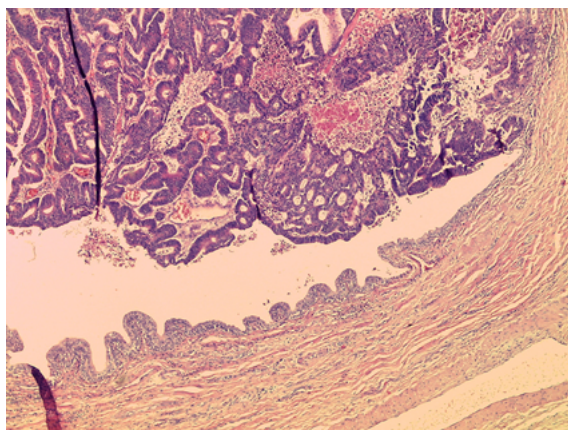
nalo se o stadium IIIA dle stagingového systému urachálních karcinomů dle Sheldona, okraje resekce byly negativní. Adjuvantní terapie nebyla onkologem indikována.

Pacient je 20 měsíců po operaci dispenzarizován urologem i onkologem, jsou prováděné



Obr. 3. Detail papilární složky tumoru s intraluminální propagací do měchýře

Fig. 3. Bladder part of the tumor (papillary lesion)

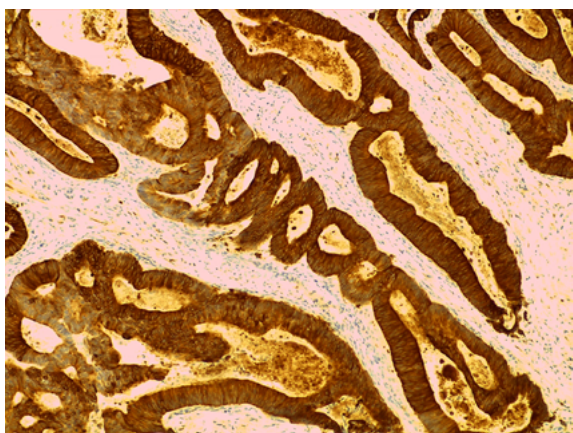


Obr. 4. Histologický detail z preparátu: přechod urotel – karcinom (s nekrotickou, cysticky změněnou složkou)

Fig. 4. Pathology specimen: normal urothelium and adjacent carcinoma

pravidelné CT a cystoskopické kontroly. Pacient je v celkové remisi a bez klinických obtíží.

U pacienta byla při genetickém vyšetření (na doporučení onkologa) prokázána heterozygotní mutace BRCA1 genu a byl doporučen genetický screening u rodinných příslušníků.



Obr. 5. *Imunohistochemické vyšetření – pozitivita markeru CK 7*

Fig. 5. *Imunohistochemical examination: CK-7 marker positivity*

DISKUZE A ZÁVĚR

Nádory urachu či benigní urachální cysty jsou v dospělém věku velmi vzácnými nálezy. Prognóza urachálních cyst bývá příznivá, jejich maligní zvrstvení nepravděpodobné a pacientům lze nabídnout pouze sledování. Při podezření na zhoubný nádor je vždy potřeba postupovat individuálně, jelikož neexistuje

oficiální doporučení strategie léčby. V diagnostice je možno využít kromě běžných zobrazovacích metod například i biomarkery z krve (CEA, CA 19-9 a CA 125 bývají zvýšené u 50 % postižených), nicméně se nejedná o rutinní vyšetření (9). Transuretrální resekce může mít diagnostickou hodnotu, nicméně nebývá kurativní a není nezbytně nutná k indikaci definitivního léčebného postupu (9). Radikální excize ložiska je zlatým standardem léčby. Lze volit otevřený či laparoskopický/robotický výkon. Současně provedená pánevní lymfadenektomie neovlivňuje celkové přežití, má tedy spíše prognostický přínos, terapeutický efekt je sporný. Nejistý je i efekt odstranění umbiliku (9). Karcinom urachu je onemocnění s velmi nepříznivou prognózou v případě generalizace a vysokou mírou rekurence po radikální léčbě (15–18 %). Lokalizované onemocnění má 5leté přežití u 70–80 % pacientů (9). Na tuto klinickou jednotku je nutno myslet u všech atypických nádorů ve vertexu měchýře a adekvátně a rychle zakročit. V diferenciální diagnostice samozřejmě zvažujeme konvenční uroteliální karcinom měchýře či jeho netypické histologické varianty (adenokarcinom atd.). Postup léčby je nutno konzultovat na multidisciplinárním semináři.

LITERATURA

1. Collins D, Velázquez-Kennedy K, Deady S, et al. National Incidence, Management and Survival of Urachal Carcinoma. *Rare Tumors*. 2016; 8(3): 6257.
2. Nimmonrat A, Na-Chiang Mai W, Muttarak M. Urachal abnormalities: clinical and imaging features. *Singapore Med J*. 2008; 49(11): 930–935.
3. Siefker-Radtke A. Urachal carcinoma: surgical and chemotherapeutic options. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006; 6(12): 1715–21.
4. Molina JR, Quevedo JF, Furth AF, et al. Predictors of survival from urachal cancer: a Mayo Clinic study of 49 cases. *Cancer*. 2007; 110(11): 2434–40.
5. Limonnik V, Samiei A, Abel S, et al. Urachal carcinoma: A novel staging system utilizing the National Cancer Database. *Cancer Med*. 2023; 12(3): 2752–2760.
6. Patel J, Villegas A. Urachal Adenocarcinoma: A Rare Primary Cancer Managed With FOLFOX Chemotherapy. *Cureus*. 2023; 15(8): e43849.
7. Moreira I, Coelho S, Rodrigues Â, et al. Urachal carcinoma: A case of a rare neoplasm. *Curr Probl Cancer*. 2021; 45(6): 100711.
8. Gopalan A, Sharp DS, Fine SW, et al. Urachal carcinoma: a clinicopathologic analysis of 24 cases with outcome correlation. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33(5): 659–68.
9. Loizzo D, Pandolfo SD, Crocerossa F, et al. Current Management of Urachal Carcinoma: An Evidence-based Guide for Clinical Practice. *Eur Urol Open Sci*. 2022; 39: 1–6.
10. Janiš L, Štursa M, Vágner T, Fejfar J. Karcinom urachu. *Ces Urol*. 2011; 15(4): 251–5.

THE CENTRAL EUROPEAN MEETING (CEM25)

JARNÍ EDUKAČNÍ UROLOGICKÉ SYMPOZIUM (JEUS25)

Prague, Olympik Hotel
www.olympik.cz

25.-26. 4. 2025
SAVE THE DATE

CEM 25
Central European Meeting



Česká urologie

CZECH UROLOGY



Časopis České urologické
společnosti ČLS JEP