

Az urachuscarcinoma aktuális diagnosztikai és kezelési lehetőségei

Módos Orsolya dr.¹ ■ Váradi Melinda¹ ■ Dér Bálint dr.¹
Keszthelyi Attila dr.¹ ■ Szűcs Miklós dr.¹ ■ Reis Henning dr.²
Nyirády Péter dr.¹ ■ Szarvas Tibor dr.^{1, 3}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Urológiai Klinika és Uroonkológiai Centrum, Budapest

²Dr. Senckenberg Patológiai Intézet, Frankfurter Egyetemi Kórház, Frankfurt, Németország

³Essen-Duisburgi Egyetem, Urológiai Klinika, Essen, Németország

Az Orvosi Hetilap alapítója, Markusovszky Lajos halálának 130. évében a Szerkesztőség felkérésére készített tanulmány.

Az urachuscarcinoma ritka malignus betegség, mely bár nem tekinthető szoros értelemben vett urológiai daganatnak, leggyakoribb tünete, a vérvizelés miatt általában urológiai intézményekben fedezik fel. Diagnosztikájával és kezelésével kapcsolatos adataink elsősorban esettanulmányokból származnak, prospektív klinikai vizsgálatok eredményei nem állnak rendelkezésre. Ebből adódóan szakmai irányelvek sem fogalmazódtak meg, ezek hiányában pedig az urachuscarcinomás betegek kezelése komoly kihívást jelent, és többnyire változatos egyéni döntéseken alapul. A jelen áttekintő közleményben összefoglaljuk a betegség előfordulásával, diagnosztikájával, prognózisával, valamint lokális és szisztémás kezelésével kapcsolatos aktuális ismereteket, és ezek alapján próbálunk meg a klinikai gyakorlatban is használható következtetéseket levonni. Végül kiemelünk néhány újabb kezelési stratégiát, mely a jövőben potenciálisan javíthatja az urachuscarcinomás betegek túlélését és életminőségét.

Orv Hetil. 2023; 164(16): 602–609.

Kulcsszavak: urachuscarcinoma, mutáció, kombinált kemoterápia, célzott kezelés

Current diagnostic and treatment strategies for urachal cancer

Urachal carcinoma is a rare malignancy that is uniquely associated with the field of urology. Urachal carcinoma is mostly diagnosed in urological care centers due to its most frequently presenting symptom that is hematuria. Currently available diagnostic and therapeutic knowledge is solely based on case reports and single center series, while no prospective clinical studies are carried out due to the modest number of patients. These circumstances have made creating professional guidelines challenging, hence the treatment of urachal carcinoma is commonly based on individual clinical decisions. In this review, we summarize the epidemiology, diagnostic modalities, prognosis as well as local and systemic therapeutic approaches of urachal carcinoma. Furthermore, we aim to draw conclusions from this knowledge base that may guide clinical decision-making. Finally, we highlight some of the novel therapeutic strategies that hold the potential to improve urachal carcinoma patients' prognosis and quality of life.

Keywords: urachal carcinoma, mutation, combined chemotherapy, targeted therapy

Módos O, Váradi M, Dér B, Keszthelyi A, Szűcs M, Reis H, Nyirády P, Szarvas T. [Current diagnostic and treatment strategies for urachal cancer]. Orv Hetil. 2023; 164(16): 602–609.

(Beérkezett: 2023. január 31.; elfogadva: 2023. február 18.)

Rövidítések

5-FU = 5-fluorouracil; AFP = alfa-fetoprotein; AMACR = (alpha-methylacyl coenzyme A racemase) alfa-metilacyl-koenzim-A-racemáz; APC = adenomatous polyposis coli gén; CA = (cancer antigen) rákantigén; CEA = carcinoembrionális anti-gén; CK = citokeratin; CT = (computed tomography) kompu-

tertográfia; ECOG = (Eastern Cooperative Oncology Group) Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport; EGFR = (epithelial growth factor receptor) az epithelialis növekedési faktor receptora; GNAS = (guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating) guaninnukleotid-kötő fehérje, alfa-stimuláló; IEG = immunellenőrzőpont-gátló; LDH = laktátdehidro-

genáz; MR = mágneses rezonancia; MSI = mikroszatellita-instabilitás; NF1 = neurofibromin-1; NSE = neuronspecifikus enoláz; PD1 = (programmed cell death 1) programozott sejthalál-1; PDL1 = (programmed death ligand 1) programozott sejthalál ligandum-1; PET = pozitronemissziós tomográfia; RTK = (receptor tyrosine kinase) tirozin-kináz-receptor; SCC = (squamous cell carcinoma) laphámsejtes carcinoma; TGF β = (transforming growth factor-beta) transzformáló növekedési faktor-béta; TNM = tumor, nodus, metastasis; TPS = (tumor proportion score) tumorsejtarány; TUR = transurethralis reszekció; VEGFR = (vascular endothelial growth factor receptor) a vascularis endothelialis növekedési faktor receptora

Az urachus a magzati élet során a köldököt köti össze a húgyhólyag kupolájával, feladata pedig a nitrogenos vegyületek kiválasztása a húgyhólyagból. Az urachus lumenális felszínét epithelialis sejtek borítják, amelyet egy kötőszöveti és egy simaizomréteg követ. Ahogy a magzat fejlődik, az urachus fokozatosan elzáródik, aminek eredményeként létrejön a ligamentum umbilicale medianum [1]. Ez a folyamat azonban az esetek körülbelül harmadában tökéletlenül megy végbe, ilyenkor különböző fejlődési variánsok alakulhatnak ki, úgymint urachus-cysta, -diverticulum, -fistula vagy perzisztáló urachus [2, 3]. Az urachus bármelyik szöveti rétegéből kiinduló daganatot urachuscarcinomának nevezünk.

Az urachuscarcinoma a húgyhólyagot érintő összes daganat kevesebb mint 1%-át, az összes felnőttkori daganatos megbetegedésnek pedig a 0,01–0,02%-át teszi ki [4]. A húgyhólyagban kialakuló daganatok klasszikus típusa az urothelsejtes carcinoma, ezzel szemben az urachuscarcinoma több mint 90%-a adenocarcinoma. Ezen túlmenően az urachuscarcinoma a leggyakrabban a hólyagkupolánál vagy a középvonalban infiltrálja a hólyagot, míg az urothelsejtes carcinoma inkább a hólyag trigonuma körül szokott kialakulni, ezért a hólyagban diagnosztizált adenocarcinoma esetében mindig gondolni kell annak esetleges urachalis eredetére, különösen akkor, ha a hólyag kupolájában helyezkedik el. Kiemelendő, hogy míg a húgyhólyag primer adenocarcinómája főleg a nőket érinti, addig az urachuscarcinoma inkább a férfiakban gyakoribb (férfiakban másfélszer gyakrabban fordul elő, mint nőkben) [5]. Az urachuscarcinomás betegek átlagéletkora 50 év körül van, ami a hólyag urothelsejtes carcinómájához képest több mint tíz évvel korábbi megjelenést jelent [1], de néhány esettanulmány beszámol az urachuscarcinoma csecsemőkori megjelenéséről is [6, 7]. A betegség környezeti vagy genetikai rizikótényezői egyelőre ismeretlenek.

Főbb tünetek és diagnosztikus lépések

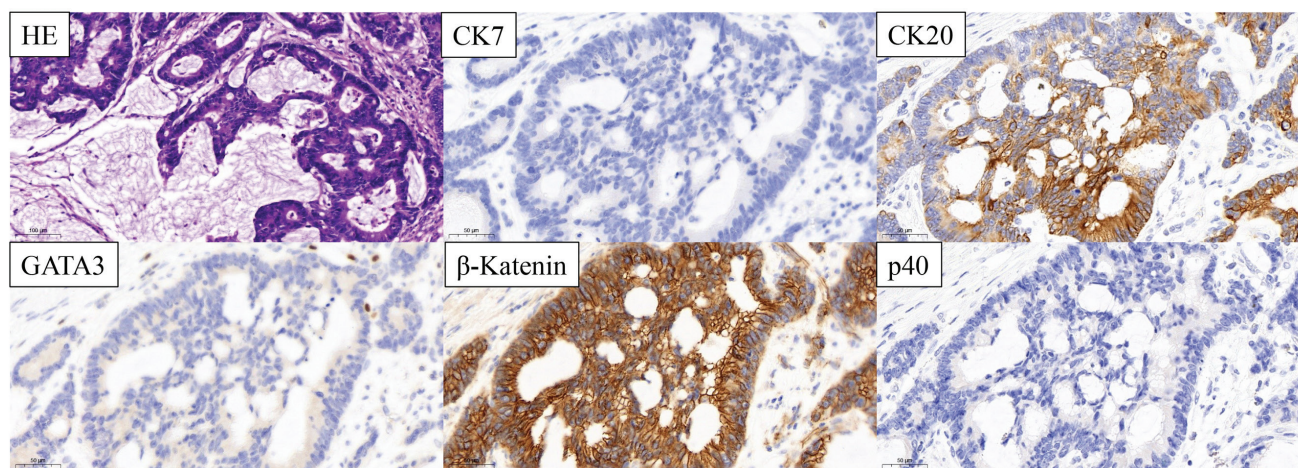
Az urachuscarcinoma diagnosztikus lépései között az első az alapos anamnézisérvétel és a fizikális vizsgálat. Fizikális vizsgálatnál általában nem találunk kóros eltérést, de a betegek 11%-ában a tumort az elülső hasfalán keresztül ki lehet tapintani, tekintettel arra, hogy a tu-

mor medián mérete a diagnóziskor 3 cm és 6 cm között mozog [1]. Következő lépésként a beteg panaszaira kell fókuszálnunk. Az urachuscarcinomát gyakran előrehaladott állapotban fedezik fel, ennek oka pedig az, hogy rejtett anatómiai elhelyezkedése miatt a daganat később okoz panaszokat. A vérvizelés az esetek 73%-ában az első tünetek között szerepel, mely akkor jelentkezik, amikor a daganat a húgyhólyag különböző rétegein keresztül betör annak lumenébe [1]. Gyakori tünetek között említjük még a köldök körüli fájdalmat (14%), a vizelési zavarokat (dysuria, 10%) és a nyákvizelést (mucosuria, 10%). Ritkábban előforduló tünet lehet a köldökön keresztüli vér-, vizelet- vagy nyákvürülés, valamint az olyan, nem specifikus tünetek, mint a testsúlycsökkenés, a láz, a hányinger és a hányás [1, 8].

Az ultrahangvizsgálat egyszerűen elvégezhető, melynek során általában a húgyhólyag felett találunk inhomogén képletet. Az összes urachuscarcinoma több mint fele mucinosus típusú [9], a mucus termelése miatt pedig előfordulhat kalcifikáció is, és a köveket akár ultrahangon is láthatjuk hangárnyékot húzva maguk mögött [1].

Amennyiben vérvizelés jelentkezik, vagy a vizsgálat során felmerül az urachuscarcinoma gyanúja, a hólyagtükrözés elengedhetetlen. A tükrözés során a leggyakrabban a hólyag kupolájában vagy az elülső hólyagfalán a középvonalban fedezzük fel a tumort, mely lehet bársonyos felszínű, vörhenyes, széles alapú, lapos elváltozás, de olykor fekélyes terimeként is jelentkezhet. Egy praktikus műfogást sem érdemes elhalasztani a vizsgálat közben: az alhasra nyomást gyakorolva a még normálnyal hártárával fedett tumoros területről mucus ürülését provokálhatjuk, mely így felfedheti a tumor rejtett elhelyezkedését. A cisztoszkópia az urachuscarcinomás esetek 89%-ában jár pozitív eredménnyel [1]. További diagnosztikai lépésként transurethralis reszekció (TUR) során nyert mintavétel szükséges.

Amikor kezünkben van a húgyhólyagban lévő adenocarcinoma szövettani diagnózisa, néhány kiegészítő vizsgálat elvégzése még szükséges a megfelelő kezelési mód kiválasztásához. A legfontosabb az, hogy a TUR-mintával igazolt adenocarcinoma primer, szekunder (például colorectalis daganat inváziója) vagy urachalis eredetét minél biztosabban el tudjuk különíteni. A differenciáldiagnosztika pusztán a szövettani kép alapján jelenleg nem lehetséges, ezért annak felállításához egyéb lokális vagy távoli daganat kizárása, valamint az urachusmaradvánnyal történő fizikai kapcsolat megállapítása egyszerre szükséges, ami a diagnózis felállítását jelentősen megnehezíti. Nagy szükség lenne tehát immunhisztokémiai markerekre a differenciáldiagnosztika megkönnyítésére. Az eddigi vizsgálatok szerint az urachuscarcinomának a colorectalis carcinomától való elkülönítésére az alfa-metilacil-koenzim-A-racemáz (AMACR), a CK34 β E12, a citokeratin-7, a citokeratin-20 és legfőképpen a nukleáris β -katenin, míg a primer húgyhólyag-adenocarcinomától való elkülönítésére az AMACR és a GATA3 immunhisztokémiai markerek használhatók [9] (1. ábra). Az



1. ábra

Intestinalis típusú urachusadenocarcinoma szövettani képe (HE) és immunhisztokémiai festődése, mely CK7-, GATA3- és p40-negativitás mellett CK20 citoplazmatikus pozitivitást mutat. A β -katenin enyhe citoplazmatikus festődést ad, míg a sejtmag – az APC-mutáció-negatív esetekre jellemzően – negatív marad. Az APC-mutációk jelenléte és az ebből adódó sejtmagi β -katenin-festődés inkább a colorectalis daganatokra jellemző, így az urachuscarcinoma vonatkozásában differenciáldiagnosztikai értékkel bír

APC = adenomatous polyposis coli gén; CK = citokeratin; HE = hematoxilín-eozin

AMACR a colorectalis daganatok és a primer húgyhólyag-adenocarcinómák 65–76%-ában pozitívan festődik [10, 11], míg az urachuscarcinómák mindössze 17%-ában pozitív [9]. A CK34 β E12 urachuscarcinómában többnyire pozitivitást mutat (67%) [9], míg colorectalis carcinómában ritkábban festődik (11–17% pozitív) [5, 12]. A CK7 az urachuscarcinómák 50–60%-ában pozitív, míg colorectalis carcinómában általában negatív festődést mutat, így segítheti ezen entitások elkülönítését. Ezzel szemben a CK20 mind urachuscarcinómában, mind pedig colorectalis carcinómában pozitívan festődik. A β -katenin citoplazmatikus festődése nem, de nukleáris festődése segítségünkre lehet, mégpedig azért, mert urachuscarcinómában általában nem festődik (csak 14%-ban pozitív) [9], míg colorectalis carcinómában 64–95%-ban pozitív [13]. A GATA3 urachuscarcinómában nem festődik, míg primer húgyhólyag-adenocarcinómában 0–56%-ban pozitív [14, 15]. Az urachuscarcinoma elkülönítése a colorectalis carcinómától és a primer húgyhólyag-adenocarcinómától azért is fontos, mert mindhárom tumorfélése kezelés eltérő. Míg a primer húgyhólyag-adenocarcinómát radikális cystectomiával, addig az urachuscarcinómát parciális cystectomiával kezeljük.

A képalkotó vizsgálatok közül a kontrasztanyagot hasi-kismedencei CT-, illetve MR-vizsgálatok képesek információt nyújtani a daganat lokális kiterjedtségéről, a környéki nyirokcsomók és a távoli áttétek jelenlétéről, továbbá a műtéti kezelés megtervezésében is segítségünkre vannak. Ezenfelül a CT- és MR-vizsgálatok a más szerveket érintő adenocarcinómák lehetőségét, így egy esetleges húgyhólyagban lévő szekunder adenocarcinoma primer daganatának jelenlétét (mint például az ovariumcarcinoma) is kizárhatják. Az urachuscarcinómára karakterisztikus CT-képpel – a középnyalban megjelenő hypodens mucinöblökkel és perifériás kalcifikáció-

val – az esetek mindössze egyharmadában találkozunk [1]. A többi esetben a CT-kép általában megerősíti az ultrahangvizsgálat során leírtakat: a középnyalban az urachusmaradvány mentén változó méretű inhomogén terimét mutat. A CT-felvételeket pozitronemissziós tomográfiával (PET) tovább tudjuk érzékenyíteni. A T2-súlyozott MR-felvételek ábrázolják a legpontosabban az urachuscarcinómára olykor jellemző mucin jelenlétét [16]. A teljes 'staging' vizsgálatához hozzátartozik a mellkasról való képalkotás is, melyet röntgen- vagy CT-vizsgálattal végezhetünk el.

Az egyéb primer adenocarcinómák közül a legfontosabb a gastrointestinalis, elsősorban a gyomor és a colorectalis rendszer adenocarcinómáinak kizárása, aminek legbiztosabb módja a gyomor- és a vastagbélükrözés elvégzése, mely minden esetben ajánlott az urachuscarcinoma diagnózisának felállításához.

A vizeletcitológia az urachuscarcinoma-esetek mindössze 29%-ában pozitív [1], így azt – az urothelsejtes carcinómához hasonlóan – legfeljebb kiegészítő diagnosztikus eszközként érdemes használni.

Megemlítendő ugyanakkor az abdominalis citológia. Egy holland csoport a peritonealis metastasis elbírására diagnosztikus laparoszkópiát és metastasis jelenléte esetén peritonealis biopsziát végez, melyet abdominalis citológiával egészít ki [17].

A szérumtumormarkerek meghatározását szintén elengedhetetlennek tartjuk mind a lokális, mind a szisztémás kezelések elindítása előtt. Bár diagnosztikus eszközként a szérumtumormarkerek nem használhatók, jelentőségük kiemelkedő a különböző kezelések sikerességének monitorizálásában és a betegek követésében is. Urachuscarcinoma esetén a colorectalis carcinómára jellemző carcinoembrionalis antigén (CEA), a hasnyálmirigy-daganatokra jellemző cancer antigén (CA) 19-9,

valamint a petefészek-daganatokra jellemző CA125 szérumszintje az esetek több mint felében a normálérték felett található a diagnózis pillanatában [9, 18]. Néhány egyéb szérutumormarker emelkedéséről is beszámol a szakirodalom: a nagyon ritka típusú laphámsejtes urachuscarcinoma esetén előfordulhat a squamous cell carcinoma (SCC-) antigén emelkedése [19]. Szintén informatív lehet a laktátdehidrogenáz (LDH), a CA15-3, az alfa-fetoprotein (AFP) és a neuronspecifikus enoláz (NSE) magas szérumszintje [9]. Saját gyakorlatunkban az urachuscarcinomás betegek kezelésének indítása előtt rutinszerűen a CEA, a CA19-9, a CA125, az NSE, az LDH és az AFP szérutumormarkereket vizsgáljuk, melyek közül a leggyakrabban a CEA emelkedésével találkozunk.

Összességében elmondható, hogy az urachuscarcinoma diagnosztikája megbízható differenciáldiagnosztikai markerek hiányában igen komplex feladat, mely szoros együttműködést igényel az urológusok, a patológusok és a radiológusok között.

Az urachuscarcinoma staging rendszerei

Az urothelsejtes carcinoma esetén használt TNM-stádiumbeosztási rendszer használata kevésbé szerencsés urachuscarcinoma esetén, hiszen míg az urothelsejtes carcinoma a húgyhólyag lumene felől terjed a külső rétegek felé, addig az urachuscarcinoma ezzel ellentétes irányban, a külső rétegek felől terjed a hólyag lumene felé. Ezért urachuscarcinoma esetén a TNM-rendszertől eltérő, kifejezetten az urachuscarcinomára szabott stádiumbeosztások használatosak a helyes kezelés kiválasztására és a betegség kimenetelének előrejelzésére. A klinikai gyakorlatban a leggyakrabban a Sheldon- [16] és a Mayo-féle [20] stádiumbeosztást használjuk (1. táblázat).

1. táblázat | Az urachuscarcinoma stádiumbesorolása

Sheldon-klasszifikáció	Leírás
Stage I.	A tumor az urachalis mucosára korlátozódik.
Stage II.	A tumor magára az urachusra korlátozódik, a submucosa rétegeit involválja.
Stage IIIA	A tumor kiterjed a húgyhólyagra.
Stage IIIB	A tumor eléri a hasfalat.
Stage IIIC	A tumor kiterjed a peritoneumra.
Stage IIID	A tumor a húgyhólyagon kívül más parenchymás szervet is érint.
Stage IVA	Metastasis a nyirokcsomókban.
Stage IVB	Metastasis a távoli szervekben.
Mayo-klasszifikáció	Leírás
Stage I.	A tumor az urachust és/vagy a húgyhólyagot érinti.
Stage II.	A tumor eléri az urachus és/vagy a húgyhólyag izomrétegét.
Stage III.	A tumor infiltrálja a környéki nyirokcsomókat.
Stage IV.	A tumor infiltrálja a távoli nyirokcsomókat és/vagy más szerveket.

zat). A Sheldon-féle stádiumrendszer szerint a frissen diagnosztizált urachuscarcinomás betegek 68%-át Stage III, míg további 24%-át Stage IV stádiumba sorolják be. Ezzel szemben a Mayo-féle beosztás az egyes stádiumok közötti sokkal egyenletesebb eloszlást tesz lehetővé. Mindkét beosztás szignifikáns összefüggést mutat a betegek prognózisával, de a Mayo-féle beosztás esetében ez az összefüggés erősebbnek bizonyult [1].

Az urachuscarcinoma genetikai jellemzői

Az urachuscarcinoma genetikai hátterét tekintve az irodalomban eddig fellelhető információk limitáltak a vizsgált gének számát és/vagy a vizsgálatba bevont minták számát tekintve. A *TP53*-gén mutációi az emberi tumorok több mint felében megtalálhatók, így nem meglepő, hogy urachuscarcinoma esetében is gyakran (~70%) érintett, ennek terápiás relevanciája azonban egyelőre nem ismert [21, 22]. A legtöbb publikált tanulmány a RAS/PI3K jelátviteli út génjeinek érintettségéről számol be. A szignálút célzott terápiás szerekekkel jól blokkolható tagja az EGFR-molekula, éppen ezért több tanulmány is vizsgálta ezen gén érintettségét, urachuscarcinomás mintákban a legtöbbször negatív eredménnyel. *EGFR*-aktiváló mutációt mindössze egy beteg esetében detektáltak, illetve a gén amplifikációja is ritka eseménynek számít (~4%) [21, 23, 24]. A szignálút alsóbb részein álló gének közül azonban több esetben is leírtak mutációkat. A *KRAS*-gén érintettsége – az összes eddig megjelent publikációt figyelembe véve – kb. 30%-osnak tekinthető urachuscarcinoma esetében. Emellett a szignálút más tagjait, úgymint az *NFI*, *GNAS*, *NRAS* és *PIK3CA* géneket érintő mutációkat is több tanulmányban leírták. A *KRAS*, *NRAS*, *GNAS* és *NFI* gének szerepet játszhatnak az anti-EGFR-terápia elleni rezisztenciában is, így vizsgálatukat érdemes megfontolni a terápia megkezdése előtt [21, 22, 24–28]. A Wnt/TGF β szignálút vonal érintettségét szintén vizsgálták urachuscarcinomában, és ennél főképp az *APC* és *SMAD4* gének mutációit írták le [29].

A fenti gének érintettsége bár tekintélyes átfedést mutat a colorectalis carcinomában azonosított genetikai eltérésekkel, említésre méltó néhány jellegzetes különbség is a két tumorentitás genetikai hátterében. Az *APC*-gén-mutáció gyakorisága ~80%-os colorectalis carcinomában, urachuscarcinomában azonban csupán ~10%-ban fordul elő [30]. Ezenkívül a colorectalis carcinoma 15%-ában kimutatható mikroszatellita-instabilitás (MSI) is jóval ritkább jelenség urachuscarcinomában [24]. Ezek alapján az urachuscarcinoma bár a colorectalis carcinomához hasonló, de attól több lényeges ponton eltérő molekuláris mintázatot hordoz.

Az urachuscarcinoma prognosztikája

Az urachuscarcinomás betegek túlélési esélyei általában kedvezőtlenek, ami a későn jelentkező tünetekkel és az ebből adódó késői diagnózissal magyarázható. Irodalmi

adatok szerint az 5 éves túlélés körülbelül 50% [20, 31, 32], míg a 10 éves túlélés a 30%-ot sem éri el [31, 33]. A túlélést leginkább a Mayo-stádium, a Sheldon-stádium, a daganat malignitási foka, a pozitív sebési szél, a köldök vagy az urachusmaradvány eltávolításának elmaradása, a peritoneum vagy környéki nyirokcsomók érintettsége és a betegek ECOG- (Eastern Cooperative Oncology Group) stádiuma befolyásolja [1, 18, 34]. Amennyiben az urachuscarcinoma a diagnózis pillanatában már metastasiszt adott, a beteg 5 éves túlélési esélye 20% alá csökken [31, 34].

Az urachuscarcinoma kezelése

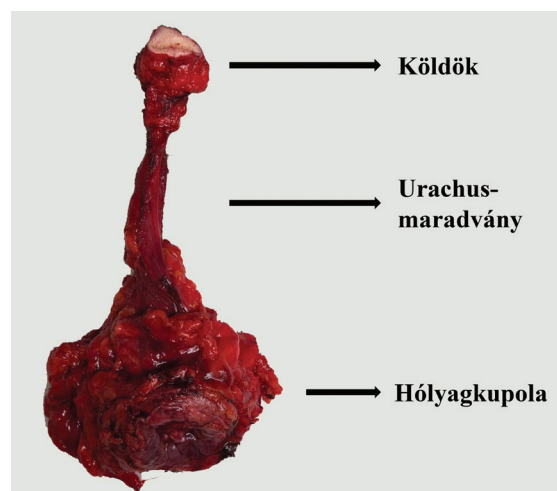
A lokális urachuscarcinoma kezelése elsősorban sebészi, mely parciális cystectomyt jelent a köldök és az urachusmaradvány egy blokkban történő eltávolításával együtt (2. ábra). A parciális cystectomy a radikálissal szemben kisebb szövődményrátaival jobb életminőséget biztosít a beteg számára, miközben az onkológiai kimenetel mindkét sebészeti eljárás esetén megegyezik [18, 31, 34].

A nyirokcsomók eltávolításának onkológiai előnye egyelőre nem tisztázott, de a nyirokcsomó-pozitív betegek életkilátásai szignifikánsan rosszabbak, ezért azok mielőbbi felfedezése fontos lehet. Ezenfelül a műtét során a kismedencei nyirokcsomók eltávolítása lehetőséget ad arra, hogy az így esetlegesen felfedezett kisebb – képalakító módszerekkel nem detektálható – metastasisok miatt az adjuváns kezelés időben megkezdődhessen. A patológus által igazolt pozitív sebési szél vagy pozitív nyirokcsomók esetén, valamint ha elmarad a köldök vagy az urachusmaradvány eltávolítása, a kiújulás esélye 75% fölé emelkedik, ezért ezekben az esetekben mindenképp célszerű adjuváns kezelést indítani [35].

Metastaticus urachuscarcinoma esetén elsősorban szisztémás kezelés választandó, de a kis volumenű metastasisok eltávolításával a túlélési esélyek növelhetők [36]. A metastasisok a leggyakrabban a csontokban, a tüdőben, a májban és az agyban jelennek meg [20].

A neoadjuváns kemoterápiával kapcsolatban főleg esettanulmányok állnak rendelkezésünkre, hatása pedig a daganatspecifikus túlélésre a mai napig tisztázatlan. A neoadjuváns kemoterápia az elsőre operálhatatlannak tűnő daganatok esetén ajánlott akkor, ha van remény arra, hogy a kezelésre adott válasz végül eredményes sebészi kezeléshez vezethet [32].

Mivel a metastaticus urachuscarcinoma 5 éves túlélése kevesebb mint 20% [31, 34], kiemelkedő fontosságú a lehető leghatékonyabb szisztémás kezelés kiválasztása. Az urachuscarcinoma kemoterápiájával kapcsolatban a klinikusok egy része az urothelsejtes carcinómában is használt platinaalapú, míg mások a fejlődéstani rokonság és a szövettani hasonlóság miatt a colorectalis carcinómában használt 5-fluorouracil (5-FU)-alapú kezeléseket részesítik előnyben. A kemoterápiák hatékonyságának összehasonlítására munkacsoportunk korábban átfogó metaanalízist végzett, melyben az urachuscarcinoma ke-



2. ábra | Az urachuscarcinoma műtéti preparátuma

moterápiás kezelésével foglalkozó valamennyi tanulmányt összegeztük. A kiértékelés végpontjának – az egyes vizsgálatokba bevont betegek állapotában mutató erős heterogenitás miatt – a túlélés helyett a primer radiológiai választ használtuk. Eredményeink szerint a részleges és a teljes választ adó betegek aránya hasonló volt az 5-FU-alapú és a kombinált 5-FU + platina alapú kemoterápia esetében (a reagálók aránya mindkét csoportban 40% feletti volt), míg a platinaalapú kezelésre adott radiológiai válasz aránya mindössze 10% volt, továbbá a kombinált (5-FU + platina) kezelés esetén volt a legalacsonyabb a progressziós ráta (14%). Ezek alapján elmondható, hogy a colorectalis carcinómában használt 5-FU-alapú kemoterápiák felülmúlják az urothelsejtes carcinómában használt platinaalapú kezeléseket, de a leghatékonyabbnak urachuscarcinómában az 5-FU + platina kombinációs kezelés tűnik [1].

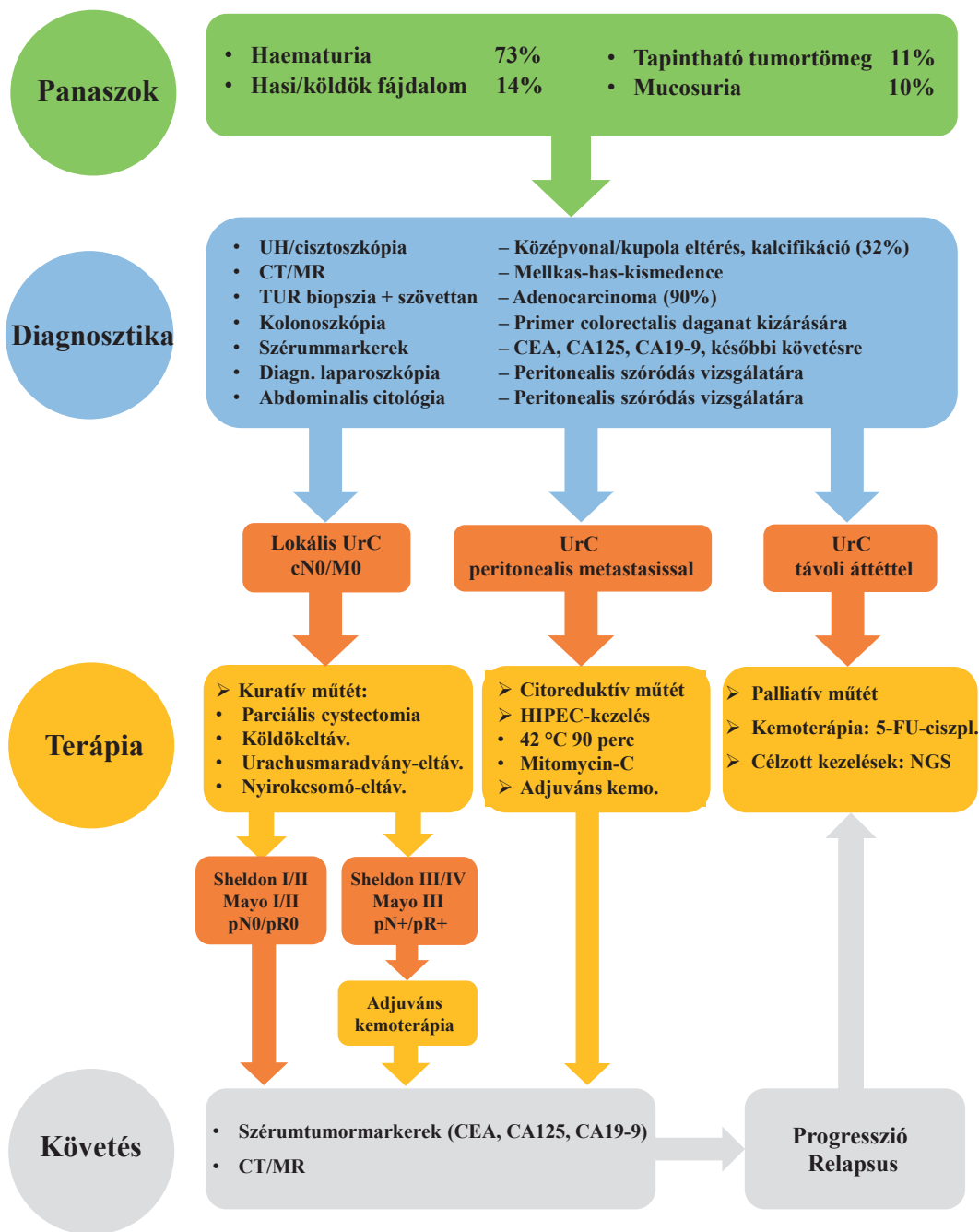
A colorectalis rendszerből kiinduló mucinosus daganatok kiterjedt peritonealis áttétei esetén napjainkban már „arany standard” kezelésnek számít a citoreduktív sebészet, kiegészítve hyperthermiás intraperitonealis kemoterápiával. Ilyen kezelést urachuscarcinoma esetén *Mertens és mtsai* végeztek, akik 10, urachuscarcinomás betegnél diagnosztikus laparoszkópia és abdominalis citológia segítségével vizsgálták a peritonealis metastasis jelenlétét. Ezt követően a betegeket parciális cystectomiában, a köldök és az urachusmaradvány eltávolításában, valamint további citoreduktív sebészetben részesítették, végül a diagnosztikus laparoszkópia vagy citológia alapján a peritonealis áttéttel rendelkező betegek esetén 42 °C-ra melegített Mitomycin-C hasüregi perfúzióját végezték 90 percen keresztül. A betegek ezután brachytherápiában és 6 hónapig tartó adjuváns kemoterápiában is részesültek. Ezzel a kezeléssel a peritonealis metastasisal rendelkező urachuscarcinomás betegeknél 55,6%-os 5 éves betegség-specifikus túlélést sikerült elérniük, mely nem tért el szignifikánsan a kuratív sebészi kezelésnek alávetett, áttétmentes urachuscarcinomás betegek 5 éves túlélésétől [17]. Ez az eredmény, bár a kis esetszámok miatt statisztiz-

तिकai szempontból limitált, ugyanakkor mégis igen ki-magasló eredménynek számít. Egy további független, klinikai regiszteralapú vizsgálat hasonlóan kedvező eredményekre jutott. Ebben a vizsgálatban összesen 36, peritonealis áttéttel rendelkező urachuscarcinomás beteg adatait gyűjtötték össze, akik 14 különböző centrumban részesültek hyperthermiás kezelésben, mely során eltérő, de elsősorban platinaalapú kemoterápiás regimeneket használtak. Eredményeik hasonlóak a fent említett munkacsoportéhoz, mely szerint a hyperthermiás kezelésnek

alávetett peritonealis metastasisissal rendelkező urachuscarcinomás betegek 5 éves teljes túlélése 46,2% [37].

A sugárkezelés hatékonyságáról urachuscarcinómában keveset tudunk, a szakirodalom szerint az esetek mind-össze 10%-ában alkalmazzák [38]. Lokális urachuscarcinoma monoterápiájára jelenleg alkalmatlannak tűnik, kombinált kezelésként hatékonysága még vitatott.

Az urachuscarcinomához hasonlóan kis incidenciájú daganatok esetében a célzott terápiás szerek alkalmazása ígéretes alternatívát jelenthet az előrehaladott állapotú



3. ábra

Az urachuscarcinoma diagnosztikus lépései és kezelése

CT = komputertomográfia; HIPEC = hyperthermiás intraperitonealis kemoterápia; MR = mágneses rezonancia; NGS = újgenerációs szekvenálás; UH = ultrahangvizsgálat; TUR = transurethralis reszekció; UrC = urachuscarcinoma

betegek számára. Az irodalomban csupán néhány esettanulmány számol be célzott terápiás szer alkalmazásáról urachuscarcinómában, a legtöbb tapasztalat pedig a különböző tirozin-kináz-receptor-gátló szerek (RTK-inhibitorok) (gefitinib, szunitinib, trametinib, szorafenib, tepotinib) alkalmazásáról áll rendelkezésre. RTK-inhibitorok alkalmazásával minden eddig publikált esetben ($n = 5$) sikerült megállítani a betegség progresszióját, ami feltételezhetően hónapokkal hosszabbította meg a kezelésben részesülő betegek életét [39–42]. Az RTK-inhibitorokon túl különböző növekedési faktorok receptorait gátló monoklonális antitestek (anti-EGFR, anti-VEGFR) alkalmazása is ismert. Cetuximab (anti-EGFR)-kezeléssel sikerült 8 hónapig tartó terápiás választ elérni egy urachuscarcinómában szenvedő fiatal betegnél, akinek a tumorszövetében a kezelést megelőzően *EGFR*-amplifikációt mutattak ki [25]. Az irodalomban megtalálhatók bevacizumab (anti-VEGFR)-kezeléssel kapcsolatosan is tapasztalatok, mellyel egy esetben kedvező választ sikerült elérni, míg egy másik esetben nem sikerült megállítani a betegség progresszióját [43].

Az elmúlt években az immunellenőrzőpont-gátló (IEG-) kezelések forradalmasították a daganatterápiás lehetőségeket. Urachuscarcinomás betegek IEG-szerekkel történő kezeléséről néhány esetismertetés áll rendelkezésünkre. Nivolumab- (anti-PD1 – programmed cell death 1) kezelésben eddigi ismereteink alapján 7, urachuscarcinomás beteg részesült. Ezen betegek 85%-ában (6/7) sikerült pozitív terápiás választ elérni (stabil betegség vagy parciális válasz) [22, 43, 44]. Ez a magas válaszadási arány meglepő lehet annak tükrében, hogy az IEG-kezeléssel kapcsolatban ismert néhány, a kezelés sikerességével korreláló pozitív prediktív faktor az eddigi vizsgálatokban többnyire negatívnak bizonyult. Ilyen például a PD-L1- (programmed death ligand 1) immunpozitivitás (tumor proportion score – TPS), mely az urachuscarcinomás esetek mindössze 16%-ában volt kimutatható, és ilyen az MSI is, mely az esetek mindössze 2%-át érintette [24].

A fenti, egyéni eseteken alapuló tapasztalatokkal kapcsolatban fontos megjegyezni, hogy a publikált esetek nagy részében a célzott terápiás szereket erősen előrehaladott állapotú urachuscarcinomás betegeknél alkalmazták, általában többedvonalban, amikor már nehéz pozitív eredményeket elérni. Ez a tény az adott szerek hatékonyságát a korábban alkalmazott szerekével szemben rosszabb színben tüntetheti fel. Másfelől viszont jogosan feltételezhetjük, hogy a pozitív terápiás tapasztalatokat nagyobb valószínűséggel publikálták, míg a sikertelen kezeléseket publikálatlanok maradtak. Összességében tehát a fenti esettanulmányok bár nem helyettesíthetik a prospektív vizsgálatokat, közlésük mégis rendkívül fontos, hiszen kizárólag ezek jelentenek tájékoztató pontokat a kezelés megválasztásának nehézségével szembesülő betegek és kezelőorvosuk számára. Ezenfelül ezek a publikált tapasztalatok referenciaként szolgálhatnak a finanszírozási hatóságok felé is.

Az urachuscarcinoma diagnosztikus lépéseit és kezelését a 3. ábra foglalja össze.

Következtetés

Az urachuscarcinoma rendkívül ritka és kedvezőtlen prognózisú betegség, mely szövettani megjelenése és genetikai háttere alapján a leginkább a colorectalis carcinomához hasonlít, attól azonban több lényeges ponton is eltér. A diagnózis felállítása nagy körültekintést igényel, a tumorstádium meghatározására kifejezetten az urachuscarcinomára szabott Sheldon- és Mayo-klasszifikáció alkalmazandó. Lokális eseteinél a parciális cystectomy mellett fontos az urachusmaradvány és a köldök egy blokkban történő eltávolítása. A peritonealis áttétek korai felismerésére laparoszkópos beavatkozás során nyert mintából történő citológiai vizsgálat használható, melynek pozitivitása esetén a hyperthermiás kezelés eredményes lehet. A betegség követésére a szérummarkerek, különösen a CEA alkalmazható. Az urachuscarcinomát általában előrehaladott stádiumban fedezik fel, ami a késői tünetek következménye, ezért a betegek jelentős része szisztémás kezelésre szorul. Ennek során az 5-FU + platina kombinációs kezeléseket hatékonysága tűnik a legjobbnak. A ritka daganatok esetén különösen fontos szerepük van a genetikai vizsgálatoknak és a célzott kezelésnek. Az urachuscarcinomás betegek ellátása tehát multidiszciplináris feladat, melyben urológusok, onkológusok, radiológusok és patológusok is részt vesznek, ezért a betegek centrumban történő ellátása alapvető jelentőségű.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A kézirat megírása: M. O. A szakirodalom áttekintése: M. O., V. M., D. B., K. A., Sz. M., R. H., Ny. P., Sz. T. A közlemény végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Szarvas T, Módos O, Niedworok C, et al. Clinical, prognostic, and therapeutic aspects of urachal carcinoma. A comprehensive review with meta-analysis of 1,010 cases. *Urol Oncol*. 2016; 34: 388–398.
- [2] Lukovich P, Harsányi L. Laparoscopic resection of persistent patent urachus. [Ductus urachus persistens laparoszkópos eltávolítása.] *Orv Hetil*. 2015; 156: 1547–1550. [Hungarian]
- [3] Austin PF. Umbilical and urachal anomalies. In: Wilcox DT, Godbole PP, Koyle MA. (eds.) *Pediatric urology – Surgical complications and management*. Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ, 2008; pp. 92–96.
- [4] Collins DC, Velázquez-Kennedy K, Deady S, et al. National incidence, management and survival of urachal carcinoma. *Rare Tumors* 2016; 8: 6257.

- [5] 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: 659–668.
- [6] Tareen F, McDowell DT, O’Sullivan M, et al. Urachal carcinoid – a new presentation. *Eur J Pediatr Surg*. 2013; 23: e1–e2.
- [7] Huang HY, Ko SF, Chuang JH, et al. Primary yolk sac tumor of the urachus. *Arch Pathol Lab Med*. 2002; 126: 1106–1109.
- [8] Szűcs E, Lukács N, Budai A, et al. Actinomycosis mimicking urachal cancer. [Urachstumort utánzó hasi actinomycosis.] *Orv Hetil*. 2022; 163: 157–160. [Hungarian]
- [9] Reis H, Krafft U, Niedworok C, et al. Biomarkers in urachal cancer and adenocarcinomas in the bladder: a comprehensive review supplemented by own data. *Dis Markers* 2018; 2018: 7308168.
- [10] Wong HH, Chu P. Immunohistochemical features of the gastrointestinal tract tumors. *J Gastrointest Oncol*. 2012; 3: 262–284.
- [11] Suh N, Yang XJ, Tretiakova MS, et al. Value of CDX2, villin, and alpha-methylacyl coenzyme A racemase immunostains in the distinction between primary adenocarcinoma of the bladder and secondary colorectal adenocarcinoma. *Mod Pathol*. 2005; 18: 1217–1222.
- [12] Seipel AH, Samaratunga H, Delahunt B, et al. Immunohistochemistry of ductal adenocarcinoma of the prostate and adenocarcinomas of non-prostatic origin: a comparative study. *APMIS* 2016; 124: 263–270.
- [13] Paner GP, McKenney JK, Barkan GA, et al. Immunohistochemical analysis in a morphologic spectrum of urachal epithelial neoplasms: diagnostic implications and pitfalls. *Am J Surg Pathol*. 2011; 35: 787–798.
- [14] Broede A, Oll M, Maurer A, et al. Differential diagnosis of bladder versus colorectal adenocarcinoma: keratin 7 and GATA3 positivity in nuclear β -catenin-negative glandular tumours defines adenocarcinoma of the bladder. *J Clin Pathol*. 2016; 69: 307–312.
- [15] Rao Q, Williamson SR, Lopez-Beltran A, et al. Distinguishing primary adenocarcinoma of the urinary bladder from secondary involvement by colorectal adenocarcinoma: extended immunohistochemical profiles emphasizing novel markers. *Mod Pathol*. 2013; 26: 725–732.
- [16] Sheldon CA, Clayman RV, Gonzalez R, et al. Malignant urachal lesions. *J Urol*. 1984; 131: 1–8.
- [17] Mertens LS, Behrendt MA, Mehta AM, et al. Long-term survival after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for patients with peritoneal metastases of urachal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2019; 45: 1740–1744.
- [18] Siefker-Radtke AO, Gee J, Shen Y, et al. Multimodality management of urachal carcinoma: the MD Anderson Cancer Center experience. *J Urol*. 2003; 169: 1295–1298.
- [19] Hayashi T, Yuasa T, Uehara S, et al. Clinical outcome of urachal cancer in Japanese patients. *Int J Clin Oncol*. 2016; 21: 133–138.
- [20] Molina JR, Quevedo JF, Furth AF, et al. Predictors of survival from urachal cancer: a Mayo Clinic study of 49 cases. *Cancer* 2007; 110: 2434–2440.
- [21] Zaleski MP, Chen H, Roy-Chowdhuri S, et al. Distinct gene mutations are associated with clinicopathologic features in urachal carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2022; 158: 263–269.
- [22] Almási N, Whiting K, Toubaji A, et al. Clinical and genomic characterization of bladder carcinomas with glandular phenotype. *JCO Precis Oncol*. 2022; 6: e2100392.
- [23] Lee S, Lee J, Sim SH, et al. Comprehensive somatic genome alterations of urachal carcinoma. *J Med Genet*. 2017; 54: 572–578.
- [24] Reis H, van der Vos KE, Niedworok C, et al. Pathogenic and targetable genetic alterations in 70 urachal adenocarcinomas. *Int J Cancer* 2018; 143: 1764–1773.
- [25] Collazo-Lorduy A, Castillo-Martin M, Wang L, et al. Urachal carcinoma shares genomic alterations with colorectal carcinoma and may respond to epidermal growth factor inhibition. *Eur Urol*. 2016; 70: 771–775.
- [26] Kardos J, Wobker SE, Woods ME, et al. Comprehensive molecular characterization of urachal adenocarcinoma reveals commonalities with colorectal cancer, including a hypermutable phenotype. *JCO Precis Oncol*. 2017; 1: PO.17.00027.
- [27] Módos O, Reis H, Niedworok C, et al. Mutations of KRAS, NRAS, BRAF, EGFR, and PIK3CA genes in urachal carcinoma: occurrence and prognostic significance. *Oncotarget* 2016; 7: 39293–39301.
- [28] Maurer A, Ortiz-Bruechle N, Guricova K, et al. Comparative genomic profiling of glandular bladder tumours. *Virchows Arch*. 2020; 477: 445–454.
- [29] Singh H, Liu Y, Xiao X, et al. Whole exome sequencing of urachal adenocarcinoma reveals recurrent NF1 mutations. *Oncotarget* 2016; 7: 29211–29215.
- [30] Nagy N, Reis H, Hadaschik B, et al. Prevalence of APC and PTEN alterations in urachal cancer. *Pathol Oncol Res*. 2020; 26: 2773–2781.
- [31] Bruins HM, Visser O, Ploeg M, et al. The clinical epidemiology of urachal carcinoma: results of a large, population based study. *J Urol*. 2012; 188: 1102–1107.
- [32] Siefker-Radtke A. Urachal adenocarcinoma: a clinician’s guide for treatment. *Semin Oncol*. 2012; 39: 619–624.
- [33] Niedworok C, Panitz M, Szarvas T, et al. Urachal carcinoma of the bladder: impact of clinical and immunohistochemical parameters on prognosis. *J Urol*. 2016; 195: 1690–1696.
- [34] Ashley RA, Inman BA, Sebo TJ, et al. Urachal carcinoma: clinicopathologic features and long-term outcomes of an aggressive malignancy. *Cancer* 2006; 107: 712–720.
- [35] Siefker-Radtke AO. Urachal and non-urachal adenocarcinomas of the bladder. In: Pagliaro L. (ed.) *Rare genitourinary tumors*. Springer International Publishing AG, Cham, 2016; pp. 143–150.
- [36] Herr HW, Bochner BH, Sharp D, et al. Urachal carcinoma: contemporary surgical outcomes. *J Urol*. 2007; 178: 74–78.
- [37] Mercier F, Passot G, Villeneuve L, et al. Peritoneal carcinomatosis of urachus origin treated by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). An international registry of 36 patients. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25: 1094–1100.
- [38] Loizzo D, Pandolfo SD, Crocero F, et al. Current management of urachal carcinoma: an evidence-based guide for clinical practice. *Eur Urol Open Sci*. 2022; 39: 1–6.
- [39] Goss G, Hirte H, Miller WH, Jr., et al. A phase I study of oral ZD 1839 given daily in patients with solid tumors: IND.122, a study of the Investigational New Drug Program of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Invest New Drugs* 2005; 23: 147–155.
- [40] Loh KP, Mondo E, Hansen EA, et al. Targeted therapy based on tumor genomic analyses in metastatic urachal carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2016; 14: e449–e452.
- [41] Shitara K, Yamazaki K, Tsushima T, et al. Phase I trial of the MET inhibitor tepotinib in Japanese patients with solid tumors. *Jpn J Clin Oncol*. 2020; 50: 859–866.
- [42] Testa I, Verzoni E, Grassi P, et al. Response to targeted therapy in urachal adenocarcinoma. *Rare Tumors* 2014; 6: 5529.
- [43] Jia Z, Chang X, Li X, et al. Urachal carcinoma: are lymphadenectomy and umbilectomy necessary? *Med Sci Monit*. 2020; 26: e927913.
- [44] McGregor BA, Campbell MT, Xie W, et al. Results of a multicenter, phase 2 study of nivolumab and ipilimumab for patients with advanced rare genitourinary malignancies. *Cancer* 2021; 127: 840–849.

(Szarvas Tibor dr.,
Budapest, Üllői út 78/B, 1082;
e-mail: sztibusz@gmail.com)