

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 146
2007, č. 10, s. 733–824
CLC EAL 146 (9)
733–824 (2007)

INDEXED IN:
EMBASE/Excerpta Medica
MEDLINE/Index Medicus
INIS Atomindex
CHEMICAL ABSTRACTS
Excerptováno v Bibliographia
medica čechoslovaca, Scopus

ROČNÍK 146/2007, č. 10

VEDOUcí REDAKTOR

Prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.
I. interní klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

REDAKČNÍ RADA

Prof. MUDr. Pavel Barták, CSc.
Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50, 100 00 Praha 10

Prof. MUDr. Jaroslav Blabůš, DrSc.
ČLS JEP
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

Prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.
Ústav hematologie a krevní transfuze
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

MUDr. Petr Čáp, PhD.
Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie
Nemocnice Na Homolce
Rentgenova 2, 150 30 Praha 5

Prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc.
Urologická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 6, 128 00 Praha 2

MUDr. Norbert Gaier, CSc.
Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN
Albertov 4, 128 00 Praha 2

Doc. MUDr. Jozef Glasa, CSc.
Národné referenčné centrum pre manažment
a liečbu chronických hepatitíd
Limbová 12, 833 03 Bratislava, Slovenská republika

Prof. MUDr. Miloš Hájek, DrSc.
Chirurgická klinika ÚVN
U Vojenské nemocnice 1/200, 169 02 Praha 6

Pavel Hamet, M.D., PhD.
Centre hospitalier de l'université de Montreal
Hotel Dieu, 3840, rue Saint-Urban
Montreal (Québec) H2W 1T8, Canada

Prof. MUDr. Jan Holčík, DrSc.
Ústav sociálního lékařství LF MU
Komenského nám. 2, 662 43 Brno

Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.
II. interní klinika LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Prof. MUDr. Ivan Hulín, DrSc.
Ústav patologickej fyziológie LF UK
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava, Slovenská republika

MUDr. Pavel Jerie
Leymenstrasse 49
4153 Reinach, BL 1
Schweiz

doc. MUDr. Lubomír Kukla, CSc.
Oddělení preventivní a sociální pediatrie LF MU
Bieblova 16, 613 00 Brno

Doc. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.
Psychiatrické centrum Praha
Ústavní 91/7, 181 02 Praha–Bohnice

Prof. MUDr. Jan Petráček, DrSc. – čestný člen redakční rady
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Doc. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Prof. PhDr. Milada Řihová, CSc.
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK
Karlovo náměstí 40, 120 00 Praha 2

Prof. Alexander Schirger, M.D.
Mayo Clinic, Hypertension W-9
Rochester, Minnesota 55905, USA

Doc. MUDr. Petr Smolík, CSc.
Psychiatrická klinika LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Eduard Zvěřina, DrSc.
Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FNM
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

KONZULTANTI

Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.
I. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc.
Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 2, 121 09 Praha 2

Prof. MUDr. Marie Pešková, DrSc.
I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 120 21 Praha 2

OBSAH

Úvod	735	na Urologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze: analýza 1464 pozorování	788
Aktuální téma		<i>Záleský M., Zchoval R., Šmerhovský Z., Lukeš M., Heráček J., Vík V., Klemenc V., Urban M.:</i> Možnosti stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty před plánovanou radikální léčbou: prospektivní studie	793
<i>Dvořáček J.:</i> Karcinom prostaty s novou tvář	736	<i>Zámečník L., Hanuš T., Pavlík I.:</i> Syndrom bolestivého měchýře u intersticiální cystitidy: závislost mezi příznaky, endoskopickým nálezem, biopsií a léčbou	801
Přehledné články a původní práce		<i>Šafařík L., Novák K., Sedláček J., Macek P., Pešl M., Sobotka R., Dvořáček J.:</i> Rozvoj laparoskopické operativy dospělých na Urologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze	806
<i>Babjuk M., Hanuš T., Šafařík L., Dvořáček J., Pavlík I., Dušková J.:</i> Radikální cystektomie u pacientů s nádory močového měchýře. Výsledky u 125 operovaných pacientů	746	<i>Macek P., Novák K., Hanuš T., Babjuk M., Pešl M., Šafařík L., Fögel K., Soukup V., Dvořáček J., Sedláček J., Fögel K., Stolz J., Čapoun O.:</i> Analýza výsledků perkutánních extrakcí konkrementů	809
<i>Babjuk M., Hanuš T., Šafařík L., Dvořáček J., Pavlík I., Soukup V., Pešl M., Szakacsová M., Dušková J.:</i> Cystektomie v léčbě nádorů močového měchýře	751	<i>Novák K.:</i> Konzervativní léčba traumatických neurogeních dysfunkcí močových cest	813
<i>Eret V., Hora M., Klečka J., Stránský P., Ferda J., Hes O., Úrge T.:</i> Laparoskopická radikální nefrektomie pro parenchymový tumor ledviny – soubor 150 pacientů	758	<i>Dítě Z., Kočvara R., Dvořáček J., Langer J., Sedláček J.:</i> Endoskopická a konzervativní léčba vezikoureterálního reflexu	817
<i>Kočvara R., Sedláček J., Doležal J., Staněk Z., Dítě Z., Dvořáček J.:</i> Mikrochirurgická subinguinální varikokéktomie u dětí a dospívajících	763	Zprávy	757, 816
<i>Novák J., Bárta J., Klézl P.:</i> Karcinom penisu	767	Osobní zprávy	805
<i>Pacík D.:</i> Kontroverzní otázky karcinomu prostaty	771	Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých	822
<i>Petřík A.:</i> Porovnání účinnosti extrakorporální litotrypsy a ureteroskopie při primární terapii ureterolitíazy dolní třetiny ureteru	776	Laureáti Nobelovy ceny	
<i>Sobotka R., Kočvara R.:</i> Dlouhodobé výsledky uretroplastik s použitím bukalní sliznice v různých modifikacích	781	<i>Hlaváčková L.:</i> Karl Landsteiner	824
<i>Šafařík L., Novák K., Stolz J. M., Zlatohlávek J., Pešl M., Babju, M., Pavlík I., Hanuš T., Dvořáček J.:</i> Detekce karcinomu prostaty transrektální ultrasonograficky cílenou biopsií			

CONTENTS

(No. 10, 3rd October 2007) Journal of Czech Physicians

Úvod	735	University and General Teaching Hospital in Prague, Analysis of 1464 Cases	788
Topic		<i>Záleský M., Zchoval R., Šmerhovský Z., Lukeš M., Heráček J., Vík V., Klemenc V., Urban M.:</i> Evaluation of the Tumor Extension Before Planned Radical Prostatectomy: A Prospective Study	793
<i>Dvořáček J.:</i> New Aspects in Prostate Cancer Therapy	736	<i>Zámečník L., Hanuš T., Pavlík I.:</i> Painful Bladder Syndrome in Interstitial cystitis: Relation Between Symptoms, Endoscopy and Biopsy Results and the Treatment Effects	801
Review and Original Articles		<i>Šafařík L., Novák K., Sedláček J., Macek P., Pešl M., Sobotka R., Dvořáček J.:</i> Progress of Laparoscopic Surgery in Adults at the Department of Urology of the First Faculty of Medicine and General Teaching Hospital	806
<i>Babjuk M., Hanuš T., Šafařík L., Dvořáček J., Pavlík I., Dušková J.:</i> Radical Cystectomy in the Treatment of Bladder Carcinoma: Results of 125 Operated Patients	746	<i>Macek P., Novák K., Hanuš T., Babjuk M., Pešl M., Šafařík L., Fögel K., Soukup V., Dvořáček J., Sedláček J., Fögel K., Stolz J., Čapoun O.:</i> Analysis of Results of Percutaneous Nephrolithotomies	809
<i>Babjuk M., Hanuš T., Šafařík L., Dvořáček J., Pavlík I., Soukup V., Pešl M., Szakacsová M., Dušková J.:</i> Cystectomy in the Treatment of Bladder Cancer	751	<i>Novák K.:</i> Conservative Treatment of the Traumatic Neurogenic Bladder Dysfunction	813
<i>Eret V., Hora M., Klečka J., Stránský P., Ferda J., Hes O., Úrge T.:</i> Laparoscopic Radical Nephrectomy – The File of 150 Patients	758	<i>Dítě Z., Kočvara R., Dvořáček J., Langer J., Sedláček J.:</i> Endoscopic and Conservative Treatment of Vesicoureteric Reflux	817
<i>Kočvara R., Sedláček J., Doležal J., Staněk Z., Dítě Z., Dvořáček J.:</i> Microsurgical Subinguinal Varicocelectomy in Children and Adolescents	763	News	757, 816
<i>Novák J., Bárta J., Klézl P.:</i> Carcinoma of the Penis	767	Personal News	805
<i>Pacík D.:</i> Controversial Opinions in the Prostate Cancer Treatment ...	771	Instruction to the Authors	822
<i>Petřík A.:</i> Comparison of the Efficacy of ESWL and Ureteroscopy in the Treatment of Lower Ureteric Stone	776	Nobel Prize Laureates	
<i>Sobotka R., Kočvara R.:</i> Long-term Results of Uretroplastic Operations Using Buccal Mucosa in Different Modifications	781	<i>Hlaváčková L.:</i> Karl Landsteiner	824
<i>Šafařík L., Novák K., Stolz J. M., Zlatohlávek J., Pešl M., Babju, M., Pavlík I., Hanuš T., Dvořáček J.:</i> Detection of Prostate Cancer by Ultrasonographically-guided Transrectal Prostate Biopsies at the Department of Urology of the First Faculty of Medicine, Charles			

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2007

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Vydává Česká lékařská společnost J: Ev. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2. Vedoucí redaktor prof. MUDr. Jiří Horák, CSc. Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Glezgová.

Příspěvky do Časopisu lékařů českých procházejí zdvojeným recenzním řízením. Articles published in the Journal of the Czech Physicians subject to double review.

Tiskne: Tiskárna Prager – LD s.r.o., Kováků 9, 150 00 Praha 5.

Rozšiřuje: V České republice Nakladatelství Olympia, a.s., Praha, do zahraničí (kromě SR) – Myris Trade s.r.o., V Štíhlách 1311/3, P.O. Box 2, 142 01 Praha 4, ve Slovenské republice Mediaprint Kapa Pressegross, a.s. oddelenie inej formy predaja - P.O. BOX 183, Vajnorská 137, 831 04 Bratislava, tel.: 02/444 588 21, fax: 02/444 588 19, e-mail: predplatne@abompkapa.sk.

Vychází 12x ročně. Předplatné na rok 1152 Kč (1560 Sk), jednotlivé číslo 96 Kč (130 Sk).

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – Jana Špalová, e-mail: spalova@cls.cz

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 224 266 253, tel./fax: 224 266 265, e-mail: ntsinzerce@cls.cz

Registrační značka MK ČR E 77.

Rukopisy zasílejte na adresu prof. MUDr. Jiří Horák, CSc., I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: horak@fnkv.cz

Rukopis předán do výroby dne 6. 8. 2007. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP. Vydavatel získá otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jejich užití. Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam 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 mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Zpracování pro internet provádí: NT Servis s. r.o., U Kněžské louky 2124/53, 130 00 Praha 3, tel.: 284 818 342-3, fax: 284 820 966, e-mail: ntservis@ntservis.cz, internet: www.ntservis.cz

ÚVOD

**Doc. MUDr. Radko Petřík, CSc.,
emeritní přednosta Urologické kliniky
1. LF UK a VFN v Praze a emeritní vedoucí
Katedry urologie IPVZ Praha na prahu osmdesáti let**

Chronometr odměřující lidský život je asi jednou z mála spravedlností na tomto rozporu plném světě. Je totiž neúprosný a bez ohledu na majetkové poměry, intelektuální výbavu, politickou příslušnost, sexuální orientaci, barvu pleti, světonázorové nasměrování a řadu dalších „výdobytků“ rodu *Homo sapiens*, odměřuje všem stejně a nedá se jen tak oklamat. Některým se to přesto daří, a to nejen zachovalou „karosérií“, ale také motorem, který neztrácí jiskru, ani výkon. Mezi ně patří i doc. Petřík, kterému jsme u příležitosti jeho životního jubilea z vděčnosti a ve velké úctě věnovali toto číslo Časopisu lékařů českých.

Vše podstatné z osobního života a profesní dráhy doc. MUDr. Radko Petříka, CSc. jsem již před 10 lety v Časopisu lékařů českých napsal a bylo by zbytečné se opakovat. Snad jen v kostce mohu připomenout, že jubilant má za sebou velice pestrý, nepříliš snadný, ale úspěšný život, a to nejlepší ho určitě ještě čeká. Během úctyhodného počtu let se dokázal vypořádat s problémy jak z prostředí, které jej obklopovalo, jako byl například jeho buržoazně-intelektuální původ za dob sociálních jistot nebo listopadový „pseudosamet“, ale i osobními, které pramenily z jeho neuvěřitelné skromnosti až plachosti, a to vše za úzkostlivého dodržování fair play.

Jsme opravdu rádi, že se s ním stále pravidelně setkáváme jako s aktivním a i nadále uznávaným urologem a pedagogem. Je až s podivem, jak dokáže být stále up-to-date, a to nejenom směrem ke své velké lásce „čurologii“, ale i kráse, jež zejména v horkých letních dnech a při současné úsporné módě je tak provokující. Je sice již řadu let docentem, ale má to velmi dobře nakročeno, a tak se mladší spolupracovníci těší na sepisování laudatí, až ten cent dokročí.

Milý Radko, máme Tě opravdu rádi, přejeme Ti i nadále převážně jen to dobré a těšíme se, až někdo z našich představitelů zase pojedje do Egypta a tam se ho některý z faraónů po odkrytí sarkofágu zeptá: „... a co Petřík, pořád děláš ty prostaty?“

Mnoga leta.

Za celou urologickou kliniku



Jan Dvořáček

AKTUÁLNÍ TÉMA

Karcinom prostaty s novou tváří*

Dvořáček J.

*Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
Katedra urologie IPVZ, Praha*

SOUHRN

Karcinom prostaty zůstává nejčastějším nedermatologickým nádorem a u mužů druhou nejfrekventovanější příčinou úmrtí na nádor. Klinický obraz tohoto tumoru se v poslední době kompletně změnil, stejně jako diagnostický i léčebný přístup. Vzhledem k tomu, že jeho přirozený vývoj je ve většině případů velmi zdoluhavý, není u nízkorizikových karcinomů více než deset let nutná lokální léčba, což bylo opakovaně prokázáno na několika dlouhodobě sledovaných souborech, v Evropě i v USA. U podstatné části mužů je diagnóza karcinomu prostaty až přehnaná, neboť tyto nádory neovlivní délku jejich života ani jeho kvalitu. Přehnaná diagnostika karcinomu prostaty představuje skutečný problém, protože jsou i nadále téměř všechny nádory bez rozdílu podrobovány aktivní terapii. Karcinom prostaty je díky PSA skríninku stále častěji diagnostikován v časnějších stádiích, s nízkým rizikem progresu. Přesto je počet pacientů, kteří jsou pouze aktivně sledováni, nižší než před 10 lety. Počet provedených brachyterapií a zvláště indikací k hormonální léčbě se podstatně zvýšil. Významný pokrok byl nedávno také dosažen při určování rizikovitosti karcinomů. Tento trend v kombinaci s očekávanými biomarkery pokročilosti nádoru by měl přinést další zlepšení možnosti diagnostikovat karcinomy prostaty v raných stádiích a u přesně vyselektovaným nemocným pak ve větší míře aplikovat léčbu šitou na míru.

Klíčová slova: karcinom prostaty, prostatický specifický antigen, PSA éra, populační PSA skrínink, časná detekce, oportunní skrínink, indolentní karcinom prostaty, vysoce rizikový karcinom prostaty, PSA recidiva, aktivní sledování, pozorné vyčkávání.

SUMMARY

Dvořáček J.: New Aspects in Prostate Cancer Therapy

Prostate cancer remains the most common noncutaneous human malignancy, and the second most lethal tumour among men. The clinical presentation of this tumour has recently completely changed, which is followed with the new diagnostic and therapeutic approach. However, the natural history of the disease is often prolonged, and the survival benefits of local therapy for men with low-risk tumours may not be realized for a decade or more, as is increasingly well demonstrated in long-term observational cohorts in both Europe and United States. A significant proportion of men with prostate cancer is over-diagnosed, in the sense that diagnosis may not improve their lifespan or quality of life. However, the extent to which over-diagnosis represents a true problem relates to the consistency with which diagnosis leads invariably to active treatment. Mainly due to PSA screening, prostate cancer is diagnosed at progressively earlier stages and with lower risk features; despite these trends, there are less patients now than a decade ago who undergo a trial of active surveillance only. Rates of brachytherapy and hormonal therapy have risen markedly. Important progress has been achieved in recent years in prostate cancer risk assessment. These advances, in combination with biomarkers in later stages of development, should be expected in the next years to yield further improvements in clinicians' ability to diagnose prostate cancer early, and guide appropriately selected patients toward the tailored treatment.

Key words: prostate cancer, prostatic specific antigen, prostatic specific antigen era, population based screening, opportunistic screening, indolent prostate cancer, high-risk prostate cancer, prostatic specific antigen relapse, active surveillance, watchful waiting. *Dv.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 736–745.

*Věnováno k osmdesátým narozeninám doc. MUDr. Radko Petřika, CSc., emeritního přednosty Urologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze a emeritního vedoucího Katedry urologie IPVZ Praha

Karcinom prostaty (CaP) patří mezi nejčastější diagnózy v urologické praxi. Svoji četností a zákeřností patří k velkým problémům současné medicíny. Jeho problematika s mnoha nezodpovězenými otázkami je velmi složitá, v řadě aspektů málo přehledná a dosažené výsledky stále méně uspokojivé. I přes zjevný pokrok existují i nadále CaP, jejichž vývoj se nedaří ovlivnit a zabránit progresi končící smrtí. Za stavu, kdy neexistuje účelná prevence ani systémová léčba, nabyly na významu skrínink a časná detekce, s možností účinné intervenční léčby u časného CaP. Klinický obraz a následně diagnostický i léčebný přístup ke CaP se v průběhu posledních dvou desetiletí díky novým poznatkům zásadně změnil. Ne všichni, kteří se o nemocné s CaP starají, tento obrat „zaznamenali“ a akceptovali, a tak je stále nemálo nemocných léčeno způsobem, který neodpovídá úrovni zcela současného poznání.

AKTUÁLNÍ EPIDEMIOLOGICKÁ DATA

Změny, kterými CaP prošel, se promítly i do epidemiologických dat. V incidenci se to celosvětově projevilo zpomalením jejího nárůstu. Překvapivě přibývá CaP i v zemích Středního a Dálného Východu, kde byla četnost tohoto tumoru tradičně nízká a kde se za posledních 5 let zvýšila o 2–8 %. Svůj podíl na tom má prodlužování délky života, větší dostupnost lékařské péče, hlavně masovost vyšetření prostatického specifického antigenu (PSA), o který má zájem stále více a více mužů, a také další dosud neznámé příčiny. Vyšší věk je rizikovým faktorem vzniku CaP, a tak dlouhověkost nevede pouze k nárůstu počtu seniorů, ale s nimi i CaP. V letech 1998 a 1999 podle WHO zemřelo na celém světě na CaP 239 000, resp. 255 000 mužů (1). V Evropské unii (EU) tvoří CaP 12 % nově diagnostikovaných nádorů a v USA 29 % (1).

V USA, které stojí na čele „souboje“ s CaP, se tento novotvar stal od konce 90. let 20. století v mužské populaci nejčastějším solidním, nedermatologickým karcinomem a je u mužů druhou nejfrekventnější onkologickou příčinou úmrtí (hned za rakovinou plic) (2, 3). V roce 2005 a 2006 zde bylo nově diagnostikováno 232 090, resp. 234 460 CaP a zemřelo na něj 30 350, resp. 27 350 mužů (2, 4). Incidence CaP je věkově závislá, mezi 40.–59. rokem je odhadována na 1,90 (1 z 53) a u 60–79letých již na 13,69 (1 ze 7) (5). Standardizovaná incidence CaP se ve Spojených státech amerických pohybuje kolem 125/100 000 (patří celosvětově mezi nejvyšší) a mortalita je 15,5/100 000 (2). Zlepšila se také délka přežití. V letech 1974–1976 v EU bylo 5leté přežívání na CaP 68 %, v období 1989–1995 92 % a v současné době činí téměř 100 % (5). Rok 1989 se stal mezníkem, od kterého se mortalita začala ve Spojených státech amerických snižovat (6). V posledních letech klesá každoročně o 4 %. Vzhledem k nepochybnému nárůstu incidence a poklesu mortality mužů umírajících na CaP paradoxně přibývá. Celoživotní riziko vzniku CaP je odhadováno u Američanů na 17 % a pravděpodobnost úmrtí na 3 % (7, 8). Tato nepřilíhající radostná bilance reflektuje nejen početné zastoupení černé rasy, ale je produktem i nezdravého životního stylu (deficit pohybové činnosti) a špatných stravovacích návyků (vysoká konzumace živočišných tuků).

V Evropě je situace poněkud odlišná a liší se stát od státu.

Při faktické vyrovnanosti a dostupnosti léčebné péče to svědčí i o multifaktoriální etiopatogeneze této malignity. Nevyšší incidenci mají skandinávské země (nedostatek slunečního záření a vitamínu D). Karcinom předstojné žlázy je v EU druhým nejčastějším novotvarem a stojí na třetím místě v počtu úmrtí na solidní nádor (9). I na starém kontinentu se nárůst incidence zpomalil a v posledních 8–10 let více méně ustálil. Mortalita se i nadále zvyšuje, nárůst má však v posledních letech velmi pozvolný ráz. V roce 2005 v evropských zemích nově onemocnělo CaP 202 100 mužů (15,5 % všech nádorů) a 68 200 na tuto malignitu zemřelo (8,9 % všech onkologických úmrtí) (9).

Vývoj v České republice s lehkým opožděním sleduje průběh ve vyspělých západních zemích. V roce 2002 bylo v České republice hlášeno 3427 nových CaP a 1334 úmrtí z této příčiny. Standardizovaná incidence v roce 2004 byla 52,32/100 000 a mortalita činila 17,2/100 000 (10).

CO STOJÍ ZA KOMPLIKOVANOSTI A VZDOROVITOSTI CaP?

Odpověď není jednoduchá, ale hlavními příčinami jsou nádorová heterogenita a neexistence systémové léčby tohoto nádoru.

Nádorová heterogenita znamená, že existují velké rozdíly v biologickém chování (maligním potenciálu) mezi jednotlivými nádory. K jejich přesnému rozlišení chybí marker, který by jednoznačně určil jejich povahu i klinický průběh. I nadále se vychází z nezávislých klinických a histologických charakteristik, na jejichž základě lze s pomocí statistických metod chování nádoru (průběh) pouze s větší či menší pravděpodobností předpovědět. Prognosticky nejcennějšími jsou Gleasonovo skóre (GS), hodnota PSA při stanovení diagnózy, předdiagnostická hodnota PSA velocity (PSAV) a rozsah nádorového postižení (TNM klasifikace). Grafickým vyjádřením těchto výpočtů jsou stále častěji používané nomogramy. Jsou cenné zejména při pohovoru s nemocnými. Jejich nevýhodou je, že jsou zpracovány vždy jen pro určitou populaci a retrospektivně. Situaci zásadně neřeší ani „neuronové sítě“, které za použití výpočetní techniky provádějí statistickou analýzu z velkého počtu nezávislých charakteristik, a to pro každý jednotlivý nádor (11). Nádorová pestrost se navenek projevuje tím, že za stejným označením CaP se mohou skrývat okultní (klinicky utajené), indolentní (klinicky insignifikantní), signifikantní a vysoce maligní karcinomy. Je také vysvětlením, proč histologická prevalence několika násobně převyšuje klinickou incidenci (u 50letých mužů lze histologicky prokázat CaP až ve 30 %, u 70letých již v 80 %) (5).

„PSA ÉRA“ A JEJÍ DŮSLEDKY

Téměř za vším převratným, co se u CaP v posledních letech odehrálo, stojí PSA, jehož vstup do kliniky začal v roce 1988 (12, 13). Příchodem tohoto nejužívanějšího onkologického markeru byla zahájena tzv. „PSA éra“, která trvá dodnes (14–16).

Před touto érou byla naprostá většina CaP diagnostikována až na základě klinických obtíží (obstrukční mikce, bolesti v pánvi a zádech) a/nebo při rektálním vyšetření prostaty

(DRE). Bylo to převážně již v pokročilém stadiu a až u 60 % karcinomů byly již přítomné vzdálené metastázy. Léčba v tomto stadiu je pouze paliativní, vede jen k oddálení progresu a je bez vlivu na nezvratný konec.

Díky PSA se diagnostika CaP posunula již do předklinického stadia, kdy nádor ještě nečiní žádné obtíže a běžnými klinickými prostředky není zjistitelný. Opakovaným PSA vyšetřením lze i monitorovat jeho klinický průběh a účinnost léčby. Nejen PSA skrínink, ale i pokrok diagnostických technik (transrektální ultrasonografie – TRUS a biopsie prostaty – BP) umožnily diagnózu CaP v raných stádiích, kdy je nižší riziko progresu a také největší naděje na vyléčení. Nevýhodou PSA je, že je specifický pro prostatickou žláзовou buňku a nikoliv pouze pro nádorovou buňku. Proto se „normální hodnoty“ PSA u zdravé prostaty, prostatitidy, benigní hyperplazie prostaty (BHP) a CaP překrývají. PSA má sice pro CaP poměrně velkou senzitivitou, ale bohužel malou specifitu (obě se dají velmi těžko stanovit). Nízká specifita PSA vede ke zbytečným BP. I z tohoto důvodu dodnes neexistuje konsenzus o dolní hranici PSA („normálu“), i když se za něj většinou považuje, více méně arbitrárně stanovená hladina 2,5–4 ng/ml. Největší počet CaP má PSA 4–10 ng/ml (šedá zóna), existují však nádory s PSA pod 2,0 ng/ml. Velké prostaty postižené BHP mohou mít zase PSA výrazně vysoké.

Testováním PSA a následným oportunním skríninkem (viz dále) se zcela změnil **aktuální klinický obraz CaP**. Naprostá většina nádorů je diagnostikována z biopsie prostaty, indikované pro vyšší PSA. Menší část nádorů je náhodně objevena v materiálu po transuretrální anebo otevřené prostatektomii, prováděné pro BHP anebo z preparátu po cystoprostatektomii pro uroteliální karcinom. Procento lokalizovaných CaP s příchodem PSA postupně narůstalo až na současných 90 % (4, 17). Snížil se také průměrných věk nemocných (ze 75 na 65–68 let), nastal posun GS směrem dolů (ze 7–8 na 6) a také se zmenšila velikost nádoru při stanovení diagnózy. Podle největších databází **CaPSURE** (the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavour) a **CPDR** (The Defense Center for Prostate Disease Research) se nyní poměrně zastoupení nízkorizikových CaP zvýšilo z 31 % (v letech 1989–1990) na 47 % (v roce 2002) a u vysoce rizikového CaP naopak snížilo ze 41 % na 15 % (18–22).

Konec 20. století znamenal nejen proměnu klinické prezentace CaP, ale přinesl i několik diagnostických i terapeutických novinek. Představení TRUS bylo provázeno velkým entuziasmem v očekávání, že touto zobrazovací technikou bude konečně možná diagnóza karcinomu. Praxe ukázala, že vedle většiny hypoechogenních CaP existují i hyperaizoechogenní karcinomy, a tak se naděje nenaplnily. TRUS však našla uplatnění při tzv. systematické transrektální biopsii (SBP) popsané v roce 1989 Hodgmem (23). SBP podstatně zvýšila efektivitu bioptického vyšetření i v souvislosti s další inovací, tzv. bioptickou pistolí (gun biopsy). Jedná se o automatický nástroj, který pérovým mechanismem skuteční protisměrný pohyb obou komponent tenké punkční jehly (18 G) a oddělí vzorek tkáně. Rektální ultrasonografická sonda pak slouží k přesnému nasměrování bioptické jehly do předem určených lokalit. Při SBP, která bolí jako injekce, se odebírá více vzorků, čímž se zvyšuje pravděpodobnost záchytu karcinomu. Efektivita SBP je nepřímou závislá na

velikosti prostaty. Názory na způsob a počet odběrů nejsou rovněž jednotné a obecně přijaté schéma SBP neexistuje. Nejčastěji se odebírá 6 + 2–4 vzorků, přičemž druhé číslo znamená odběry z laterálních oblastí prostaty, kde je největší výskyt karcinomů. Při klasické technice SBP podle Hodge (6 odběrů) se později ukázalo, že 20–25 % biopsií je nesprávně negativních (24). V poslední době většina autorů doporučuje 10 a více odběrů (extenzivní biopsie), zejména při negativní primární biopsii a přetrvávajícím podezření na CaP, které je indikací k rebiopsii (v odstupu cca 6 měsíců) (25).

Dalším převratným momentem, který si svým významem nezadá s PSA, se stala **anatomická retropubická radikální prostatektomie (RaPE)**, popsaná v roce 1983 Patrikem Walshem (26). Díky ní se RaPE změnila v široce používanou operaci, s přijatelnou morbiditou a stala nejčastěji prováděným způsobem definitivní léčby lokalizovaného i lokálně pokročilého CaP. Další kvalitu přinesly **nervy šetřící radikální prostatektomie** (snižující riziko erektilní dysfunkce) (27) a nejnověji **laparoskopická i robotem asistovaná laparoskopická RaPE** (minimalizující ztrátu krve a morbiditu) (28, 29) a také **sofistikované ozařovací techniky** (konformní 3D aktinoterapie, aktinoterapie s modulovanou intenzitou, permanentní brachyterapie) (30). **Aktuálně se RaPE a zevní aktinoterapie (AT) dostaly v efektivitě léčby lokalizovaného CaP na stejnou úroveň, liší se pouze vedlejšími účinky** (31). Mají své přesné indikace, které jsou ovlivněny do jisté míry i specializací indikujícího lékaře. Urologové upřednostňují RaPE a onkologové AT. V zahraničí se stále více prosazuje i **permanentní transperineální brachyterapie**, hlavně pro svoji menší invazivitu, její nevýhodou je vyšší cena (32).

Nejnověji jsou dostupné i neinvazivní metody lokální léčby CaP (kryoterapie, HI-FU – fokusovaný ultrazvuk o vysoké intenzitě, radiofrekvenční ablace a fotodynamická léčba – TOOKAD), které mají stále spíše povahu experimentu, a i pro svoji menší spolehlivost a nákladnost nenašly zatím širší klinické uplatnění (33, 34).

AKTUÁLNÍ CHARAKTERISTIKA CaP

Přirozený průběh (natural history) CaP není do všech detailů objasněn. CaP v převážné většině případů roste velmi pomalu (toto je velmi důležitá charakteristika), má minimální potenciál k progresi a klinicky se neprojevuje, anebo se ohláš velmi pozvolna. I nadále platí, že **neléčený signifikantní CaP** (je jich podstatně méně) **je život ohrožujícím onemocněním**. Problémem zůstává, že neexistuje bezpečný způsob jak tyto dva základní protipóly CaP rozlišit. U signifikantních nádorů je naděje na vyléčení, pouze pokud nepřestoupily přes pouzdro prostaty (tzv. lokalizovaný CaP) (35). V tomto stadiu jsou nádory s nižším rizikem progresu monoterapeuticky vyléčitelné loko-regionálními, intervenčními způsoby definitivní léčby. Při nich je nádor s prostatou a semennými vajíčky buď chirurgicky odstraněn (radikální prostatektomie), anebo fyzikálními prostředky zničen (zevní aktinoterapie, brachyterapie, jejich kombinace anebo kryoterapie). V USA byl v roce 2005 poměr způsobů kurativní léčby RaPE – 33 %, AT – 31 % a BR 36 %, v Evropě v roce 2000 59 %, 28 % a 13 % (36). Existují také nádory, je jich

podstatně více, které rostou velmi pomalu, během života se vůbec neuplatní a jsou náhodným nálezem při pitvě po úmrtí z jiných důvodů (okultní CaP). Přicházejí i takové, které nemají čas se uplatnit, pokud se objevily ve vysokém věku, anebo proto, že nemocný umírá předčasně na jiné závažné onemocnění. Pokud nádor přestoupil přes pouzdro prostaty stává se lokálně pokročilým, anebo pokud metastazoval, je systémovým onemocněním (tzv. metastatický CaP). **Kauzální systémová léčba CaP, univerzálně použitelná, neexistuje.**

Standardní léčbou pokročilého nádoru je androgenní blokáda (LH-RH analoga, oboustrannou orchiektomie, estrogenu anebo antiandrogeny), která má paliativní charakter a jen dočasný efekt. Její účinnost se pohybuje kolem 12–18 měsíců, se střední dobou přežití od zahájení hormonální terapie 2–3 roky (37, 38). Recentně je do kliniky CaP opět zaváděna chemoterapie (taxany) a nejnověji i tzv. cílená léčba. Jejich využití je možné v rámci probíhajících studií a léčebný efekt je rovněž dočasný.

Histologický průkaz CaP je bezpodmínečným krokem k zahájení léčby. Morfologické diagnostice hraničních případů napomáhá zavedení imunohistochemického průkazu vysokomolekulárního cytokeratinu v prostatických bazálních buňkách. Jeho přítomnost svědčí proti CaP (39). Závažnost CaP se na rozdíl od ostatních zhoubných nádorů neposuzuje jeho diferenciací na základě jaderných změn a jaderno-cytoplazmatického poměru (G1-G4). U CaP se při malém zvětšení posuzuje architektonické uspořádání nádoru a hodnotí do 5 stupňů (**Gleasonovy stupně** – GG). Součtem nejčastějšího a druhého nejčastějšího vzorku je stanoveno **Gleasonovo skóre** (GS), které navzdory pokroku genomiky a nanomiky je i nadále GS nejvalidnější prognostickou charakteristikou progresu tumoru (40, 41).

CO NOVÉHO V PRIMÁRNÍ PREVENCI CaP?

Nejsnadnější cestou jak snížit incidenci je primární prevence (předcházení vzniku) karcinomu a jeho prekanceróz (**prostatické intraepiteliální neoplazie vysokého stupně HG-PIN**) a **proliferativní zánětlivé atrofie** (proliferative inflammatory atrophy – PIA). Vysoká incidence CaP, dlouhý „lead time“ a existence prekanceróz jsou dobrými předpoklady pro efektivitu prevence CaP (42, 43). U primární prevence CaP je vzhledem k výsledkům autoptických studií, které ukázaly u téměř jedné třetiny třicátníků časný nádor, problémem načasování a její délka. Skutečná prevence by musela být u CaP zahájena již v adolescentním věku (44). Vzhledem k tomuto faktu je proto nutné brát **primární prevenci CaP spíše jako předcházení jeho klinické diagnóze**. V tomto momentě jde o zpomalení růstu již existujících nádorových buněk i stupně jejich progresu, a proto by měla být zahájena již u mužů na sklonku dospělosti (před padesátkou).

Prevence CaP má dvě formy: **potravinové doplňky** (nutriční) a **chemoprevenci**. **Z hormonálních prostředků chemoprevence** přicházejí ve skutečnosti v úvahu inhibitory 5- α reduktázy (5AR) a selektivní modulátory estrogenových receptorů (45). **Selektivní modulátory estrogenových receptorů** (toremifen) agonizují i antagonizují estrogeny

receptory a inhibují na zvířecích modelech linie nádorových buněk. Představují určitou naději, ale zatím jsou v počátku klinického ověřování (46, 47).

Z inhibitorů 5AR, která konvertuje přeměnu testosteronu (T) na dihydrotestosteron (DHT) – nejpotentnější prostatický androgen, jsou k dispozici dva: finasterid a dutasterid. Existují dva izoenzymy 5AR, typ 1 a typ 2. V normální prostatické a hyperplastické (BHP) tkáni převažuje typ 1. Hladina izoenzymu 5AR 2. typu je u BHP nízká a dominantní u CaP (48). **Finasterid** inhibuje izoenzym 5AR 2. typu, **dutasterid** je inhibitorem obou izoenzymů (49).

V nedávné době byly zveřejněny výsledky **Prostate Cancer Prevention Trial** (PCPT), kde byla testována chemoprevence finasteridem u mužů starších 55 let, s normálním DGR a PSA < 3 ng/mL (50). Po 7letém užívání finasteridu se prevalence CaP snížila oproti placebo o 24,8 %. Překvapivým zjištěním byl však nárůst incidence karcinomů vysokého gradingu (GS 7–10) ve finasteridové větvi. I když není jednoznačně vyvrácena finasteridová indukce rizikových karcinomů, jde nejspíše o histologický artefakt. Alarmující je i vysoké zastoupení CaP v placebově větvi zdravých mužů (23,9 %), které vzbudilo zájem o signifikantnost těchto tumorů. Je možné, že tyto tumory byly indolentními karcinomy nízkého rizika. U 4,6 % z nich byl zjištěn CaP vysokého gradingu. Nevýhodou tohoto způsobu prevence byl pokles sexuální funkcí (v 10 % snížení erekce a libida a ve 27 % zmenšení objemu ejakulátu) (51). Praktické využití prevence finasteridem se zdá opodstatněné pouze u mužů s prokázaným HR PIN a s pozitivní rodinnou anamnézou (52).

V současné době ještě probíhá další preventivní studie **Reduction by Dutasterid of Prostate Cancer Events trial** (REDUCE) s dutasteridem (53). Je to 4letá mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, dvojnásobně zaslepená, placebo kontrovaná studie. Negativní biopsie prostaty je předpokladem vstupu do trialu. Jeho cílem je zjistit vliv 2 a 4letého podávání dutasteridu na vznik a prevenci progresu CaP (54).

Existuje řada **potravinových doplňků** ve vztahu ke CaP. Lze je rozdělit na antioxidanty a ostatní. Mezi **antioxidanty** patří selen, vitamin E a lykopeny. **Vitamin E** (α tokoferol) je liposolubní antioxidant. Jeho přírodním zdrojem jsou olejnaté rostliny a ořechy. Zastavuje buněčný cyklus ve fázi G1 a má i apoptotický a antiandrogenní efekt. **Dávka vyšší než 150 IU/den je spojena se zvýšeným nebezpečím srdečního selhání** (55). Stopový prvek **selen** je metabolizován v aktivní metylselenol nebo inkorporován do antioxidantních enzymatických systémů. Doporučovaná dávka je 200 μ g/den. Efekt na redukci incidence byl dosažen u mužů mladších 65 let a s nízkou hladinou selenu v séru a PSA < 4 ng/ml. **Pozornost zasluží nebezpečí vzniku nemelanomových kožních nádorů po užívání selenu** (56). **Lykopeny** se nacházejí v rajčatových produktech, v melounu a grapefruitu. Jsou silnými antioxidanty a podporují apoptózu. Jejich efekt byl náhodným nálezem v jiné studii, kdy u mužů s vysokou konzumací rajských jableček bylo zjištěno výrazně nižší riziko vzniku CaP (57).

V chemoprevenci se uplatňují i kombinace. V současné době běží velký chemoprevenční trial SELECT. Vychází z podávání kombinace vitamínu E a selenu u zdravých dobrovolníků. Jeho závěry se očekávají koncem roku 2013 (58).

Poslední skupinu tvoří **izoflavony** (jsou součástí sojových produktů), **zelený čaj**, nesteroidní protizánětlivé léky a statiny. Izoflavony a zelený čaj jsou pravděpodobně zodpovědné za nízký výskyt CaP v asijských zemích, kde tvoří podstatnou část potravy (59).

PSA SKRÍNINK

PSA skrínink CaP je formou sekundární prevence a jeho smyslem je aktivní vyhledávání nádoru v definované populaci i snížit adekvátním léčením nádorově specifickou mortalitu. V USA je v současné době skríninku prostaty podrobováno kolem 50 % mužů starších 50 let (60). Existují dvě zcela odlišné formy skríninku: masový, celoplošný skrínink a oportunní skrínink (časná detekce). **Masový, celoplošný (populační) skrínink** znamená cílené vyšetřování předem stanovené skupiny osob, za účelem odhalení choroby (směr za pacientem). **Oportunním skríninkem (časná detekce)** se rozumí vyhledávání choroby z popudu informovaného pacienta, který se cítí být onemocněním ohrožen (směr od pacienta k lékaři). Předpokladem efektivnosti skríninku je, aby detekované onemocnění bylo vysoce prevalentní, způsob jeho detekce snadno dostupný, miniinvazivní (nebolestivý s minimem komplikací), s dostatečnou senzitivitou a konečně, aby směřoval k vyléčení anebo k prodloužení života či snížení mortality. Všechny tyto předpoklady skríninku CaP (SCaP) splňuje. Skrínink CaP zahrnuje stanovení PSA, vyšetření prostaty per rectum (DRE), TRUS a eventuálně SBP. Provádí se v ročních intervalech od 50 do 65 let (u rizikových skupin – pozitivní rodinná anamnéza a černoši – od 40 let). Univerzální schéma SCaP také neexistuje.

Se SCaP se začalo v podstatě s příchodem PSA a jeho realizace je od samého začátku spojena s řadou kontroverzí. I když se mortalita v posledních letech snižuje, není jasné, zda se na ní spíše nepodílí nové léčebné možnosti. K tomu přistupuje další nejistota, která je dána početným zastoupením indolentních CaP (viz dále). Při skríninku se uplatňují ještě další tři negativní jevy: **lead-time bias**, **přehnaná diagnóza** a **length bias**. Skrínink vede k předčasnému odhalení CaP a časový interval, o který byla diagnóza urychlena proti diagnóze provedené až na základě klinických příznaků je „**lead-time**“. Dosud nebylo prokázáno, jestli je vůbec možné stávajícími léčebnými možnostmi průběh nádoru ovlivnit. Jinými slovy, není vyloučené, že předčasná diagnóza sice vede k tomu, že nemocný s nádorem sice žije déle, ale ve skutečnosti (zdánlivě) jen proto, že byl předčasně diagnostikován. Druhé zkreslení „**length bias**“ se projevuje u nádorů pomalu rostoucích (spíše indolentních), které mají mnohem větší pravděpodobnost odhalení. Zatímco rychlé rostoucí, agresivní CaP se záhy po svém vzniku projeví klinicky a jsou spíše diagnostikovány na základě obtíží nemocného než v důsledku skríninku. Pokud dochází k tomu, že jsou indolentní (klinicky insignifikantní) CaP aktivně (zbytečně) léčeny, pak se jedná o **přehnanou diagnózu (overdiagnosis)**. Oportunním skríninkem v současné době v USA prochází kolem 90 % mužů nad 50 let. Podle ERSPC je overdiagnóza odhadována na 50–60 % (61). I když v současné době málokdo o efektivitě skríninku pochybuje, nebyla potvrzena studii EBM (evidence based medicine). V roce 2001 byla sice publikována velká studie o pozitivním vlivu skríninku

na mortalitu CaP v Tyrolsku, která však nesplňuje kritéria EMB, neboť jí chybí kontrolní rameno (62).

Definitivní odpověď na to, zda je skrínink CaP přínosem, hlavně zda má vliv na jeho mortalitu, by měly dát dvě v současné době probíhající velké prospektivní, placebem kontrolované studie: **The European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer Trial (ERSPC)** a **The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO)** (63, 64). Jejich výsledky budou k dispozici až v roce 2008.

NOVÉ MARKERY

PSA je velmi užitečný marker, který má však nízkou specificitu, protože není specifický pro CaP. V USA se odhaduje, že v letošním roce bude provedeno 35 milionů PSA vyšetření a 1,6 milionu mužů podstoupí BP. Asi 25 milionů mužů má vyšší hladinu PSA a žije v nejistotě, zda mají anebo nemají CaP (65). Jeho další velkou nevýhodou je neschopnost odlišit indolentní karcinomy od agresivních. Snaha o odstranění těchto nevýhod vedla ke stanovování izoform (pro-PSA, bPSA a InPSA), odvozených charakteristik (PSA denzity – PSAD, PSA velocity – PSAV, zdvojovacího času PSA – PSADT) a určování procenta volného PSA (PSA free), ani to však nevedlo ke znatelnému posunu.

S příchodem proteomiky se zvýšil zájem o nahrazení PSA novým biomarkerem s vyšší specificitou. Do klinické praxe se dostaly: průkaz autoprotilátek ze séra mužů s CaP, detekce nukleových kyselin z moče (DD-3 vyráběny pod označením PCA-3) a využití proteomiky zaměřené na strukturální jaderné proteiny (EPCA-2, nukleární protein vyskytující se u CaP). Poslední marker se stanovuje ze séra (protilátky proti epitopu EPCA-2.22) a s 92% specificitou umožňuje odlišit nádory ohraničené na prostatu od pokročilých (66–68).

ZMĚNA LÉČEBNÉHO PŘÍSTUPU

Zhruba do konce 20. století byly všechny lokalizované nádory bez rozdílu léčeny aktivně. Tento intervenční přístup byl poplatný tehdejší úrovni znalostí o přirozeném vývoji CaP a nepřímo k němu napomohla i potřeba osvojit si nové operační postupy i techniky (35, 69, 70). RaPe se v urologii stala mírou nejvyšší operační kvality a hlad po ní přesahoval oprávněnou poptávku. Když se po letech zjistilo, že ani ty „nejzlatější“ ruce a nejdokonalejší technologie se nevyhnou nezanedbatelnému procentu komplikací (inkontinence moče, erektilní dysfunkce, rektální komplikace) a hlavně, že 30 % mužů má po 5 letech a 50 % po 10 letech biochemickou recidivu, přišlo velké zklamání. Velmi znepokojujícím bylo i zjištění, že více než 50 % nemocných má indolentní CaP, který aktivní léčbu nepotřebuje. **Spanilé jízdy za CaP ztratily opodstatnění, což ne všichni „rytíři“ akceptovali.**

Strategii „**najdi a znič**“ (seek and destroy), kterou provázela éra „ostrých nožů a přezhavených urychlovačů“, vystřídala nová kvalita „**přesně zaměř a dostaň pod kontrolu**“ (target and control). Jinak vyjádřeno, paušální léčbu (alibistické: uděláme maximum a uvidí se) vystřídal racionální přístup. Ten je výsledkem velmi podrobné analýzy biologických vlastností nádoru, vybalancováním efektivity léčby

a jejich nežádoucích následků i zhodnocením stavu pacienta (věk a závažné choroby). **Onkologický princip** – vyléčení nemocného s agresivním CaP, anebo alespoň jeho co nejdelší kontrola – i nadále zůstává **základním cílem**. Konkuroující závažné choroby a vysoký věk jsou pro život nemocného mnohem častěji větší hrozbou než karcinom, který se pro pomalý růst „nestihne“ projevit. **Stále tak více mužů s CaP umírá než na něj.**

Změnila se i kritéria hodnocení úspěšnosti léčby. Prvořadým je hodnocení onkologické, hodnocení průběhu léčebného procesu je až následné. Dřívější zájem o co největší počet „lokálně odléčených“ nemocných s minimalizací komplikací bezprostředně související s léčebnou metodou vystřídal onkologické parametry (ovlivnění celkové anebo nádorové specifické mortality, prodloužení intervalu bez PSA a klinické recidivy, vliv na kvalitu života v souvislosti s léčbou atd.).

INDOLENTNÍ (INSIGNIFIKANTNÍ) CaP A VYČKÁVACÍ ZPŮSOB LÉČBY

Skríninkem jsou diagnostikovány nejen signifikantní, ale i tzv. indolentní CaP (ICaP). **Insignifikantním CaP** se rozumí biologicky indolentní karcinom, který je nacházen při autopsiích, který nemá metastatický potenciál a svého nositele neohrožuje (71). Indolentní CaP před příchodem PSA unikaly diagnostice, neboť se nijak neprojevují a v převážné většině „inkognito“ dočkávají úmrtí z jiné příčiny. Z jejich „beránčí“ povahy (pussycats) je jasné, že jakékoliv aktivní léčení je u nich zbytečné a nemocné vedlejšími účinky (komplikacemi) poškozuje. Vzhledem k tomu, že je nelze bezpečně stávajícími diagnostickými možnostmi přesně odlišit, jsou pro pacienty nežádoucí psychickou zátěží, vážící se na obavy ze zhoubného nádoru. Situaci také komplikuje skutečnost, že některé primárně indolentní nádory se časem mohou změnit v progredující, signifikantní CaP (tigers). U nich pak nelze stanovit, zda primární hodnocení bylo nesprávné anebo zda se jejich chování skutečně pod vlivem nám neznámých okolností změnilo.

Definice ICaP je více a převážně se opírají o velikost nádoru. Podle Stamey et al. je to nádor o objemu $< 0,5 \text{ cm}^3$. K tomuto závěru se došlo na základě histologických nálezů získaných po cysto-prostatektomiích, kdy u takto malých nádorů nikdy neprokázali metastázy v pánevních lymfatických uzlinách (72). S příchodem PSA a SBP se výrazně zvýšil počet nádorů malého objemu a nízkého GS. Agresivní skrínink a extendovaná BP vedly k overdetekci ICaP. Bylo nutné jejich diagnostiku zpřesnit. Epstein do diagnostiky zavedl další charakteristiky: PSAD $< 0,15 \text{ ng/ml}$, GS ≤ 6 , přítomnost CaP v méně než ve 3 ze 6 bioptických vzorků a přítomnost $< 50\%$ karcinomu v jakémkoliv bioptickém vzorku. Ve svém souboru (1992–1994) zjistil 74 % karcinomů odpovídajícím těmto kritériím (73).

Diskrepance mezi podstatným nárůstem incidence CaP a relativně pomalým poklesem mortality v tomto období vede k odhadu, že **15–37 % skríninkem odhalených CaP patří do kategorie přehnaně detekovaných nádorů (ICaP)**. PCPT studie překvapivě odhalila mezi zdravými muži CaP v 25 %. Bastion et al. zjistili, že hodnocení ICaP podle Epsteinových kritérií odpovídalo již 91 % karcinomů a také, že 8,3 % z nich nebylo ohraničených, potenciálně sig-

nifikantních. To je další příklad toho, jak obtížné je i v současné době odlišení insignifikantních od signifikantních CaP (74). Je to opět důkaz na jak tenkém ledě se i za současných možností pohybujeme.

Pro existenci skríninkem odhalených ICaP nádorů svědčí podle Klotze několik důkazů z nedávné doby (75):

1. Vzrůstající poměr incidence a mortality CaP mezi mužskou populací podrobenou skríninku. V Evropě se PSA skríninkem tento index zvětšil $7 \times$ z 2,5:1 na 17:1 (76). Dokonce před poklesem mortality byl tento index 7:1, z čehož lze vyvodit, že **až 86 % nově diagnostikovaných CaP nebylo zdraví a životu nebezpečných.**

2. Již zmíněná PCPT studie prokázala biopticky u 25 % klinicky zdravých mužů CaP (latentní nádorové mikrofony) (50).

3. Stamey et al. prokázali během 15 let posun poměru mezi PSA a objemem karcinomu z 0,7 na 0,1 (77).

4. Údaje z CaPSURE (Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research) dokumentují, že v roce 2002 podstoupilo RaPE 94 % mužů s nízkorizikovým CaP (78).

5. Albertsen et al. zjistili u mužů s CaP a GS 6 léčených pouze (watchful waiting – WW) po 20 letech nádorové specifickou mortalitu 80–90 % (70). Švédská randomizovaná studie srovnávající WW a RaPE sice prokázala profit RaPE, ale soubor tvořily CaP středního a vysokého rizika, pouze 5 % nemocných pocházelo ze skríninku a střední hodnota PSA byla 12,8 ng/ml. Výsledky se nedají aplikovat na současnou skríninkovanou populaci (lead time cca 10 let) (79). Při rozhodování o indolentnosti karcinomu může pomoci i Katanův nomogram (78).

U CaP existuje rozdíl mezi **biologickou signifikantností a klinickou relevancí (důležitostí)**. **Biologicky signifikantní nádor** je definován jako nádorová léze, která je předurčena k metastazování anebo až k usmrcení svého nositele. V současnosti není, s výjimkou vysoce rizikového CaP (GS ≥ 8), k dispozici marker, který by tuto vlastnost nádoru odhalil. Z důvodů nejistoty volí velká část pacientů (95 %) s GS 6 (nejčastější současný nález) jak z akademických, tak i komunitních ordinací aktivní léčbu (77). Klinická relevance tohoto typu nádorů je však vysoká, a proto například v USA 60 % mužů, kteří podstoupili RaPE, mělo CaP s GS ≤ 6 (80). Klinická relevantnost je dána i věkem. Indolentní CaP u 40letého muže je proto potenciální hrozbou, neboť nemocný má pravděpodobnost žít přes 30 let, jiná je situace u 70letého. Bohužel v současné době, i když existuje podle výše uvedených kritérií vysoká pravděpodobnost ICaP, je toto zhodnocení paradoxně bráno jako dobrý předpoklad pro úspěšnost aktivní léčby, namísto konzervativního postupu.

Toto myšlení i přístup jsou typické pro velkou část urologů a změnit je bude asi stát ještě velké úsilí. Dříve byl konzervativní postup vyhrazen jen pro CaP u velmi starých anebo jinak vážně nemocných mužů. Dnes na základě poznatků o přirozeném vývoji CaP je tento postup možný i u nemocných, kdy lze předpokládat, že až po určité době budou potřebovat aktivní léčbu a jejich osud to nezmění, pokud změna chování nádoru je včas zachycena (35, 69, 70). Zejména u mladších, jinak zdravých, sexuálně výkonných mužů znamená každý rok „plnohodnotného života“ více než stres spojený s vědomím, že mají potenciálně zhoubný nádor.

Jaká je však skutečná situace? Neradostná, neboť mnoho lékařů i nemocných se dříve či později rozhoduje i u těchto tumorů pro aktivní léčbu. Důvodem je strach z propásnutí

momentu zvratu se všemi důsledky. V nedávné době byla v USA publikována práce, která se zabývala incidencí primární definitivní léčby u nízkorizikových CaP. Z téměř 25 tisíc nízkorizikových nádorů bylo 55 % léčeno aktivně (overtreatment), přičemž 10 % z nich podstoupilo RaPE a 45 % AT (81). Toto nepřilíš lichotivé zjištění je zvláště alarmující, když je známo, že po 5 letech po RaPE nebo AT je incidence erektilní dysfunkce kolem 73 %, resp. 65 % a močové inkontinence 9,6 %, resp. 3,5 % (82).

Aktivní sledování (active surveillance), které znamená odložení aktivní léčby do okamžiku progresu, je v současné době realitou u nízko rizikového lokalizovaného CaP. Byla prokázána existence tzv. léčebného okna, které znamená, že odložení intervenční léčby nemá vliv na přežívání nemocných. Tato strategie je použitelná rovněž u pacientů ve vyšším věku anebo s jinými závažnými komorbiditami, kdy lze očekávat, že CaP nedostane „šanci“ se uplatnit. Aktivní sledování vyžaduje velkou důvěru nemocného ve svého ošetřujícího lékaře a psychickou odolnost. Aktivní sledování je nutné odlišit od klasického pozorného sledování (watchful waiting), kdy se u nemocného neschopného podstoupit aktivní léčbu provádí pouze sledování a nemocný dostává symptomatickou, paliativní léčbu.

VYSOCE RIZIKOVÝ CaP

Nejnebezpečnější CaP velmi rychle lokálně progredují a metastazují. Přesné zhodnocení rozsahu a povahy tumoru (rizikosti) je rozhodující pro volbu léčebného postupu a i pro osud nemocného. Klinické možnosti přesného klasifikace nádoru limituje neexistence zobrazovací metody, která by bezpečně zhodnotila jeho lokální rozsah. Postižení regionálních pánevních lymfatických uzlin lze obejít pouze diagnostickou lymfadenektomií obturatorových pánevních uzlin. Základní informaci o tumoru poskytuje jeho zařazení podle TNM klasifikace. Ta je založena na klinickém nebo histologickém zhodnocení rozsahu nádorového postižení a je jen velmi hrubou a málo přesnou charakteristikou. Lokalizovaný CaP byl dlouhou dobu považován za nádor, který je intervenčními (ablačními) loko-regionálními metodami léčby (hlavně RaPE a AT) vyléčitelný. Jak již bylo zmíněno výše, zhodnocení 10letého přežití tzv. definitivní (kurativní) léčby odhalilo biochemickou a později i klinickou recidivu u 30–50 % nemocných (83, 84). Toto překvapivé zjištění se vysvětluje tím, že u 38–52 % pacientů po RaPE dochází ke klinickému podhodnocení karcinomu, který ve skutečnosti je lokálně pokročilým (85, 86), přítomností nezjistitelných mikrometastáz i neadekvátností provedení léčebné procedury.

Do hodnocení rizikosti (tendence k progresi) vstoupily další prvky. V tomto směru se stalo zásadním dělení na nízko, středně a vysoce rizikové CaP. Největší uplatnění zaznamenala klasifikace podle D'Amico et al., kteří rozdělili CaP na základě TNM klasifikace, vstupního PSA a bioptického GS do třech skupin rizikosti: na nízkorizikové (iPSA \leq 10 ng/ml + GS \leq 6 + T1c,T2a), středně rizikové (iPSA 10–20 ng/ml nebo GS = 7 nebo T2b) a vysoce rizikové (iPSA \geq 20 ng/ml nebo GS = 8–10 nebo T2c) (87, 88). Tentýž autor později zjistil, že nejvalidnějším ukazatelem rizikosti CaP

je stanovení PSAV (přírůstek hodnoty PSA za jeden rok – PSAV) v období před stanovením diagnózy. Toto hodnocení je nadřazené všem ostatním. Pokud hodnota PSAV přesahuje 2 ng/ml/1 rok, jde o vysokou rizikost takového CaP, bez ohledu na další charakteristiky (89, 90).

Hodnocení rizikosti se u lokalizovaného CaP provádí ve třech fázích. Při stanovení diagnózy (D'Amicova kritéria), po histologické vyšetření preparátu z RaPE (průkaz pozitivních okrajů, pozitivním obturatorových uzlin, zasažení semenných váčků) a při eventuální PSA recidivě po definitivní léčbě (interval do vzniku recidivy, PSADT) (91). Je to velmi důležité pro případnou změnu dalšího postupu. **Vysoce rizikový CaP vyžaduje multimodální léčbu (většinou + hormonální léčba)**, monoterapie definitivní lokální léčbou je nedostatečná. Kombinace časně a dlouhodobé hormonální léčby s AT prodlužuje interval do recidivy a vede ke zlepšení přežívání (92–94). Význam **adjuvantní AT** (60–64 Gy) po RaPE u vysoce-rizikového CaP zhodnotila prospektivní randomizovaná studie SWOG 8794. Zjistila proti očekávání, že převažujícím nálezem bylo lokální selhání v lůžku prostaty. V rameni s pouhou observací vznikly po 10 letech metastázy jen u 17 % nemocných. AT lůžka prostaty snížila výskyt metastáz za 10 let o 50 % a snížila vznik PSA recidivy po 10 letech ze 74 % na 48 % (95). Přínos adjuvantní AT (60 Gy během 6 týdnů) po RaPE provedené u pT3 CaP prokázala i EORTC studie 22911. Po 5letém sledování bylo po AT bez PSA recidivy 74 % nemocných oproti 52,6 % nemocných pouze sledovaných (96). Určité naděje do multimodální léčby vysoce rizikového CaP přináší možnost adjuvantní nebo neoadjuvantní chemoterapie na bázi Mitoxantronu a Docetaxelu. Studie fáze III (SWOG 9921 a CALGB 90203) prověřující její efektivitu i v kombinaci s hormonální léčbou ještě probíhají (97–99).

ZÁVĚR

Léčebná strategie u lokalizovaného CaP by v současné době měla vycházet z EBM poznatků. Měla by být výsledkem vyváženosti dlouhodobého přirozeného vývoje většiny nádorů s eventuální potřebou aktivní léčby a s jejím potenciálně negativním dopadem na kvalitu života. To vše s přihlédnutím k věku nemocného a jeho celkovému zdravotnímu stavu. Zcela nová situace staví zainteresované odborníky i nemocné do pozice, v níž novým prvkem je i aktivní účast široce CaP obeznameného pacienta, který v konečné fázi sám rozhoduje o způsobu léčby (informovaný souhlas). Ze strany lékařů vyžaduje, aby opustili překonané a respektovali nové. To klade vysoké nároky na sebevzdělávání a také je nutí vzít na sebe i přiměřené riziko. Ke škodě hlavně nemocných je, že aplikace nové strategie v praxi probíhá velmi líně. Naráží na nedůvěru k novým poznatkům a také na neochotu opouštět zažitá a jistá. Složitost problematiky, nejednoznačnost závěrů, náročnost podrobného zhodnocení situace u každého jednotlivého nemocného a i přetrvávající alibismus vedou k tomu, že je ještě mnoho nemocných léčeno způsobem, který neodpovídá úrovni současných poznatků.

Nejlépe CaP, i když s trochou nadnesenosti, definoval Stamey: „Je to karcinom, který dostanou všichni muži, pokud budou dostatečně dlouho žít“ (100).

Zkratky

5AR	– 5-alfa reduktáza
AT	– zevní aktinoterapie
BP	– biopsie prostaty
BT	– brachyterapie
BHP	– benigní hyperplazie prostaty
CAPSURE	– Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavour
CaP	– karcinom prostaty
CPDR	– Defense Center for Prostate Disease Research
DHT	– dihydrotestosteron
DRE	– vyšetření prostaty per rectum
EPLCO	– Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial
EORTC	– European Organization for Research and Treatment of Cancer
ERSPC	– European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer Trial
ESRPE	– European Study of Radical Prostatectomy
GG	– Gleasonův stupeň diferenciacie
GS	– Gleasonovo skóre
LH-RH analoga	– analoga luteinizačního, realizing hormonu
HG-PIN	– prostatická intraepiteliální neoplazie vyššího stupně
PIA	– proliferativní zánětlivá atrofie
PSA	– prostatický specifický antigen
PSAD	– PSA denzita
PSA-DT	– zdvojnásobovací čas PSA
PSA free	– % volného PSA
PSAV	– PSA velocita
PTCP	– Prostate Cancer Prevention Trial
RaPE	– radikální retropubická prostatektomie
REDUCE	– Reduction by Dutasterid of Prostate Cancer Events Trial
RTOG	– Radiation Therapy Oncology Group
SELECT	– studie preventivního vlivu vitamínu E + selenu
SBP	– systematická biopsie prostaty
SWOG	– South West Oncological Group
T	– testosteron
TRUS	– transrektální ultrasonografie

LITERATURA

- Stanford, J. L., Amber, J. E. et al.:** Epidemiology of prostate cancer in Murphy G, Khuory S, Partin A, Denis L eds 2nd International Consultation on Prostate Cancer. Paris, France, Mosby, 1999.
- Jemal, A., Murray, T. et al.:** Cancer statistics, 2006. CA Cancer J. Clin. 2006, 56, s. 10-30.
- Crawford, E. D.:** Prostate cancer Awareness Week: September 22-28, 1997. CA Cancer J. Clin., 1997, 47, s. 288-296.
- Jemal, A., Murray, T. et al.:** Cancer statistics 2005. CA Cancer J. Clin., 2005, 55, s. 10-30.
- Ruchlin, H. S., Pellissier, J. M.:** An Economic Overview of Prostate Carcinoma. Cancer, 2001, 92, s. 2796-2810.
- American Cancer Society:** Cancer Facts & Figures, 2003. <http://www.cancer.org>
- National Cancer Institute:** US National Institutes of health Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov, www.cdc.gov/nchs).
- Thompson, I. M., Bermejo, C. et al.:** Screening for prostate cancer: opportunities and challenges. Surg. Oncol. Clin. N. Am., 2005, 14, s. 746-760.
- Boyle, P., Ferlay, J.:** Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. Ann. Oncol., 2005, 6, s. 481-488.
- <http://www.svod.cz>
- Han, M., Snow, P. B. et al.:** A neural network predicts progression for men with Gleason score 3+4 versus 4+3 tumors after radical prostatectomy. Urology, 2000, 56, s. 994-999.
- Killian, C. S., Yang, N., Erich, L. J. et al.:** Prognostic importance of prostate-specific antigen for monitoring patients with stages B₂ to D₁ prostate cancer. Cancer Res., 1985, 45, s. 886-891.
- Wang, M. C., Valenzuela, L. A. et al.:** Purification of a human prostate specific antigen. Investig Urol. (Berlin). 1979, 17, s. 159-163.
- Hara, M., Inoue, T. et al.:** Immunoelectrophoretic studies of the protein components in human seminal plasma (especially its specific components). In Forensic immunological study of the body fluids and secretions. VI. Nippon Hoigaku Zasshi, 1972, 26, s. 78-80.
- Papsidero, C. D., Wang, M. C. et al.:** A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. Cancer Res., 1980, 40, s. 2428-2432.
- Stamey, T. A., Yang, N. et al.:** Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N. Engl. J. Med., 1987, 317, s. 909-916.
- Han, M., Partin, A. W. et al.:** Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year John Hopkins experience. Urol. Clin. North Am., 2001, 28, s. 555-565.
- D'Amico, A. V., Whittington, R. et al.:** Biochemical outcomes after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA, 1998, 280, s. 969-974.
- D'Amico A. V., Whittington, R. et al.:** Biochemical outcomes after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA, 1998, 280, s. 969-974.
- Lubeck, D. P., Litin, M. S. et al.:** The CaPSURE database: A methodology for clinical practice and research in prostate cancer-CaPSURE Research Panel: Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavour. Urol., 1996, 48, s. 773-777.
- Sun, L., Gancarczyk, K. J. et al.:** Introduction to Department of Defense Center for Prostate Disease Research multi-center national prostate cancer database, and analysis of changes in the PSA-era. Urol. Oncol., 2001, 6, s. 203-209.
- D'Amico, A. V., Whittington, R. et al.:** Biochemical outcomes after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA, 1998, 280, s. 969-974.
- Hodge, K. K., Mc Neal, J. F. et al.:** Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J. Urol., 1989, 142, s. 71-75.
- Presti, J. C., Chány, J. J. et al.:** The optimal systematic prostate biopsy strategy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of prospective clinical trial. J. Urol., 2000, 163: 163-166.
- Davis, M., Sofer, M. et al.:** The procedure of transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate, s. a survey of patient preparation and biopsy technique. J. Urol., 2002, 167, s. 566-570.
- Walsh, P. C., Lepor, H., Eggeston, J. C.:** Radical prostatectomy with preservation of sexual dysfunction: anatomic and pathological considerations. Prostate, 1983, 4, s. 473-485.

27. **Walsh, P. C.:** Radical prostatectomy, preservation of sexual function, cancer control. *Urol. Clin. North Am.*, 1987, 14, s. 663-669.
28. **Guillonneau, B., El-Fettouh, H. et al.:** Laparoscopic radical prostatectomy. Oncological evaluation after 1,000 cases at Montsouris Institute. *J. Urol.*, 2003, 169, s. 1261-1266.
29. **Tesari, A., Kaul, S., Menon, M.:** Robotic radical prostatectomy: a minimally invasive therapy for prostate cancer. *Curr. Urol. Rep.*, 2005, 6, s. 45-48.
30. **Zelefsky, M. J., Fuks, Z. et al.:** High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2002, 53, s. 1111-1116.
31. **D'Amico, A. V., Whittington, R. et al.:** Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer in prostate specific antigen era. *Cancer*, 2002, 95, s. 281-286.
32. **Yoshioka, Y., Nose, T. et al.:** High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for localised prostate cancer: a retrospective analysis with special focus on tolerance and chronic toxicity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003, 56, s. 213-220.
33. **Kennedy, J. E., ter Haar, G. R., Cranston, D.:** High intensity focused ultrasound: surgery of future? *Br. J. Radiol.*, 2003, 6, s. 590-599.
34. **Trachtenberg, J., Bogaards, A., Haider, M. et al.:** Vascular targeted photodynamic with WST09 (WST09-VTP) for locally recurrent prostate cancer following radiation therapy. 27th SIU, Honolulu, 3-7 October 2004; *BJU Int.*, 2004, 94 (Suppl. 2), s. 57 (abstrakt PD-4.02).
35. **Gan, P. H., Han, M.:** The Natural History of Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA*, 2005, 293, s. 2149-2151.
36. **Djavan, B., Xavery, V. et al.:** European Study of Radical Prostatectomy: time trends in Europe, 1993-2005. *BJU Int.*, 2007, 100 (Suppl. 2), s. 22-26.
37. **Feldman, B. J., Feldman, D.:** The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2001, 1, s. 34-45.
38. **Holzbeierlein, J., Lal, P., LaTulippe, E. et al.:** Gene expression analysis of human prostate carcinoma during hormonal therapy identifies androgen-responsive genes and mechanisms of therapy resistance. *Am. J. Pathol.*, 2004, 164, s. 217-227.
39. **Wojno, K. J., Epstein, J. I.:** The utility of basal cell specific anti-cytokeratin antibody (34 beta E 12) in the diagnosis of prostate cancer: A review of 228 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1995, 19, s. 251-260.
40. **Gleason, D. F., Mellinger, G. T.:** Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J. Urol.*, 1974, 111, s. 58-64.
41. **Gleason, D. F.:** Histologic grading and clinical staging of prostate carcinoma. In: Tannenbaum, M. (ed.) *Urologic pathology: The Prostate*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1977, s. 171-198.
42. **Gusta, S.:** Prostate cancer chemoprevention: models, limitations and potential (review). *Int. J. Oncol.*, 2004, 25, s. 1133-1148.
43. **Christov, K. T., Moon, R. C. et al.:** Prostate intraepithelial neoplasia in Noble rats, a potential intermediate endpoint for chemoprevention studies. *Eur. J. Cancer.*, 2004, 40, s. 1404-1414.
44. **Nelil, G., Flesher, E.:** An update on chemoprevention strategies in prostate cancer for 2006. *Curr. Opin. Urol.*, 2006, 16, s. 132-137.
45. **Teak, A. S., Kim, E. S., Hong, W. K.:** Chemoprevention of cancer. *CA Cancer J. Clin.* 2004, 54, s. 150-180.
46. **Steiner, M. S., Raghov, S.:** Antiestrogens and selective estrogen receptor modulators reduce prostate cancer risk. *World J. Urol.*, 2003, 21, s. 31-36.
47. **Imanov, O. M., Lopatkam, N. A., Gustafsson, J.-A.:** Estrogen receptor β in prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, s. 2773-2774.
48. **Thomas, L. N., Douglas, R. C. et al.:** 5- α reductase type 1 immunostaining is enhanced in prostate cancer tissue compared to BHP epithelium. *J. Urol.*, 2003, 170, s. 2019-2025.
49. **Bramson, H. N., Hermann, D. et al.:** Unique preclinical characteristics of GG745, a potent dual inhibitor of 5AR. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1997, 282, s. 1496-1502.
50. **Thompson, I. M., Goodman, P. J. et al.:** The influence of finasteride in the development of prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, s. 211-220.
51. **Thompson, I. M., Pauler, D. K. et al.:** Prevalence of prostate cancer among men with prostate-specific antigen level $<$ or 4,0 ng per millilitr. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, s. 2239-2246.
52. **Klein, E. A. et al.:** Assessing benefit and risk in the prevention of prostate cancer: the prostate cancer prevention trial revisited. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 349, s. 215-224.
53. **Thomas, L. N., Souhlas, R. C. et al.:** 5- α reductase type 1 immunostaining is enhanced in prostate cancer tissue compared to BHP epithelium. *J. Urol.*, 2003, 170, s. 2019-2025.
54. **Andriole, G., Bostwick, D. et al.:** Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk: rationale and design of the reduction by dutasterid of prostate cancer events (REDUCE) trial. *J. Urol.*, 2004, 174, s. 1314-1317.
55. **HOPE and HOPE-TOO trial investigators:** Effect of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005, 293, s. 1338-1347.
56. **Duffield-Lillico, A. J., Falkon, B. L. et al.:** Se supplementation, baseline plasma Se status, and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the nutritional prevention of cancer study group. *BJU Int.*, 2003, 91, s. 608-612.
57. **Etminan, M., Takkouche, B. et al.:** The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer. A meta-analysis of observational studies. *Cancer epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2004, 13, s. 340-345.
58. **Klein, E. A., Thompson, I. M. et al.:** The selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *World J. Urol.*, 2003, 21, s. 21-27.
59. **Holzbeierlein, J. M., MacIntosh, J., Thrasher, J.:** The role of soy phytoestrogens in prostate cancer. *Curr. Opin. Urol.*, 2006, 15, s. 17-22.
60. **Weir, H. K., Thun, M. J. et al.:** Annual report to the nation on the status of Cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2003, 95, s. 1276-1288.
61. **Draisma, G., Boer, R. et al.:** Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening. Estimates from the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2003, 95, s. 868-878.
62. **Barech, G., et al.:** Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State Tyrol, Austria. *Urology*, 2001, 58, s. 417-424.
63. **Schroeder, F. H., Denis, L. J. et al.:** The story of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer. *BJU Int.*, 2003, 92 (Suppl. 2), s. 1-13.
64. **Gohagan, J. K., Prorok, P. C. et al.:** The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial of

- the National Cancer Institute: history, organisation and status. *Controlled Clinical Trials*, 2000, 21 (Suppl. 6S), s. 251S-256S.
65. **Goetzberg, R.**: Emerging Diagnostic Serum Biomarkers, s. EPCA-2, Prostate-Specific Antigen Isoforms, and Autoantibodies. *Educational Summaries, ASCO 2007*, s. 38.
 66. **Wang, X., Yu, J. et al.**: Autoantibody signatures in prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353, s. 1224-1235.
 67. **Hessels, D., Klein Gunnenwiek, L. M. et al.**: DD3 (PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur. Urol.*, 2004, 46, s. 271-272.
 68. **Leman, E. S., Canon, G. W. et al.**: EPCA-2: A Highly Specific Serum Marker for Prostate Cancer. *Urology*, 2007, 69, s. 714-720.
 69. **Johansson, J. E., Andren, O. et al.**: Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA*, 2004, 291, s. 2713-2719.
 70. **Albertsen, P. C., Hanley, J. A. et al.**: 20-Year Outcomes Following Conservative Management of Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA*, 2005, 293, s. 2095-2101.
 71. **Klein, E. A.**: What is „Insignificant“ Prostate Cancer. *Editorial. Cancer*, 2004, s. 1923-1925.
 72. **Villers, A., McNeal, J. E. et al.**: Multiple cancer in the prostate. Morphologic features of clinically recognized versus incidental tumours. *Cancer*, 1992, 70, s. 2313-2318.
 73. **Epstein, J. I., Walsh, P. C. et al.**: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (Stage T1c) prostate cancer. *JAMA*, 1994, 271, s. 368-374.
 74. **Bastion, P. J., Mangold, L. A. et al.**: Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumours: a contemporary analysis. *Cancer*, 2004, 101, s. 2001-2005.
 75. **Klotz, L.**: Active Surveillance for Prostate Cancer: For Whom? *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, s. 8165-8169.
 76. **Schroeder, F. H., Raaimakers, R. et al.**: 4-year prostate specific antigen progression and diagnosis of prostate cancer in the European randomized study of screening for prostate cancer, section Rotterdam. *J. Urol.*, 2005, 174, s. 489-494.
 77. **Stamey, T. A., Caldwell, M. et al.**: The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: Chat happened in the last 20 years? *J. Urol.*, 2004, 172, s. 1297-1301.
 78. **Harlan, S. R., Coopeberg, M. R. et al.**: Time trends and characteristics of men choosing watchful waiting for initial treatment of localized prostate cancer: results from CaPSURE. *J. Urol.*, 2003, 170, s. 1804-1807.
 79. **Johansson, J. E., Holmberg, L. et al.**: Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden. *JAMA* 1997, 277, s. 467-471.
 80. **Thompson, I. M., Klein, E. A. et al.**: Prevention of prostate cancer with finasterid: U.S./European perspective. *Eur. Urol.*, 2003, 44, s. 650-655.
 81. **Miller, D. C., Gruber, S. B. et al.**: Incidence of initial local therapy among men with lower-risk prostate cancer in the United States. *J. Natl. Cancer. Inst.*, 2006, 98, s. 1134-1141.
 82. **Potosky, A. L., Davis, W. W. et al.**: Five-year outcomes after prostatectomy or Radiotherapy for prostate cancer: The prostate cancer outcomes study. *J. Natl. Cancer. Inst.*, 2004, 96, s. 1358-1367.
 83. **Amling, C. L., Blute, M. L. et al.**: Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J. Urol.*, 2000, 164, s. 101-105.
 84. **Moul, J. W.**: Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J. Urol.*, 2000, 163, s. 1632-1642.
 85. **Ward, J. F., Zincke, H. et al.**: The impact of surgical approach (nerve bundle preservation versus wide local excision) on surgical margins and biochemical recurrence following radical prostatectomy. *J. Urol.*, 2004, 172, s. 1328-1332.
 86. **Bott, S. R., Freeman, A. A. et al.**: Radical prostatectomy: pathology findings in 1001 cases compared with other major series and over time. *BJU Int.*, 2005, 95, s. 34-39.
 87. **D'Amico, A. V., Whittington, R. et al.**: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J. Am. Med. Assoc.*, 1998, 280, s. 969-973.
 88. **D'Amico, A. V., Whittington, R. et al.**: Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17, s. 168-172.
 89. **D'Amico, A. V., Moul, L., Carroll, P. et al.**: Surrogate marker for prostate specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. *J. Natl. Cancer. Inst.*, 2003, 95, s. 1376-1383.
 90. **Patel, D. A., Presti, J. C. et al.**: Preoperative PSA Velocity Is an Independent Prognostic Factor for Relapse After Radical Prostatectomy. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, s. 6157-6162.
 91. **Boccon-Gibod, L.**: Global update on defining and treating high-risk localized prostate cancer with leuprorelin: a European perspective. *BJU Int.*, 2007, 99 (Suppl. 1), s. 2-5.
 92. **Bolla, M.**: Adjuvant hormonal treatment with radiotherapy for locally advanced prostate cancer. *Eur. Urol.*, 1999, 35, s. 23-26.
 93. **Messing, E. M., Manola, J. et al.**: Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 342, s. 1781-1788.
 94. **Pilepich, M. V., Caplan, R. et al.**: Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of prostate treated with definitive radiotherapy. Report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J. Clin. Oncol.*, 1997, 15, s. 1013-1021.
 95. **Thompson, I. M., Tanager, C. M. et al.**: Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2006, 296, s. 2329-2335.
 96. **Bolla, M., van Poppel, H. et al.**: Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*, 2005, 366, s. 572-578.
 97. **Hussain, M., Smith, D. et al.**: Neoadjuvant docetaxel and estramustine chemotherapy in high-risk/locally prostate cancer. *Urology*, 2003, 61, s. 774-780.
 98. **Drecier, R., Magi-Galluzzi, C. et al.**: Phase II trial of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: A preliminary report. *Semin. Oncol.*, 2001, 28, s. 40-44.
 99. **Gleave, M., Chi, K. et al.**: Multicentre phase 2 trial of combination neoadjuvant hormone therapy and weekly docetaxel prior to radical prostatectomy in high risk localized prostate cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 22 (Suppl.), s. 451S (abstr. 4635).
 100. **Mitka, M.**: Is PSA Testing Still Useful? *JAMA*, 2004, 19, s. 2326-2327.

PŮVODNÍ PRÁCE

Radikální cystektomie u pacientů s nádory močového měchýře – výsledky u 125 operovaných pacientů

¹Babjuk M., ¹Hanuš T., ¹Šafařík L., ¹Dvořáček J., ¹Pavlík I., ²Dušková J.

¹Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Katedra urologie IPVZ, Praha

²Ústav patologie 1. LF UK a VFN, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Radikální cystektomie s pánevní lymfadenektomií a derivací moči je léčbou volby u pacientů s invazivními a rizikovými povrchovými nádory močového měchýře. Cílem práce je zhodnotit onkologické výsledky výkonu a posoudit vliv rozsahu nádoru na prognózu onemocnění.

Metody a výsledky. Hodnotíme výsledky 125 operovaných pacientů (33 žen a 92 mužů), jejichž průměrný věk činil 59,8 roku. Histologicky se jednalo o uroteliální karcinom u 114, o epidermoidní karcinom u 8 a o malobuněčný karcinom u 3 pacientů. Během průměrné doby sledování 22,4 měsíce hodnotíme dobu do recidivy onemocnění (DFS), respektive nádorově specifické přežití (DSS) ve vztahu k rozsahu onemocnění. Patologická klasifikace byla hodnocena jako pTa, pT1, pTis u 31 (24,8 %) operovaného, jako pT2 u 39 (31,2 %), pT3 u 24 (19,2 %) a pT4 u 20 (16 %) pacientů. V 11 (8,8 %) případech již nebyl při vyšetření preparátu nalezen nádor (pT0). U 36 (28,8 %) pacientů byly zachyceny metastázy v lymfatických uzlinách. Třileté DFS a DSS činilo 100 % a 100 % u nádorů pT0, 76 % a 87,1 % u pTa, pT1, pTis, 69,2 % a 82,9 % u pT2, 32,9 % a 62,4 % u pT3, respektive 39,5 % a 36,8 % u pT4 ($p=0,0001$, $p=0,0004$). Třileté DFS a DSS dosáhlo 69,4 % a 51,8 % u nemocných bez uzlinových metastáz, respektive 51,8 % a 44,8 % při lymfatickém postižení ($p=0,0008$, $p<0,0001$).

Závěry. Onkologické výsledky radikální cystektomie závisí na lokálním rozsahu tumoru a na stavu lymfatických uzlin, což je argumentem pro včasnou indikaci výkonu.

Klíčová slova: nádory močového měchýře, radikální cystektomie, pánevní lymfadenektomie.

ABSTRACT

Babjuk M., Hanuš T., Šafařík L. et al.: Radical Cystectomy in the Treatment for Bladder Carcinoma: Results of 125 Operated Patients

Background. Radical cystectomy with pelvic lymphadenectomy and urinary diversion is standard treatment in patients with muscle-invasive and selected high-risk superficial bladder cancers. The aim of our study was to evaluate oncological results and correlate prognosis with the extent of the disease.

Methods and Results. Data of 125 patients (33 females and 92 males) with mean age of 59.8 years were analysed. Histological diagnosis was urothelial carcinoma in 114, squamous cell carcinoma in 8 and small-cell carcinoma in 3 patients respectively. During the mean follow-up of 22.4 months the disease-free survival (DFS) and disease-specific survival (DSS) were evaluated according to the extent of the disease. Tumours were classified as pTa, pT1, pTis in 31 (24.8 %), as pT2 in 39 (31.2 %), as pT3 in 24 (19.2%) and pT4 in 20 (16%) patients respectively. There was no tumour detected in the specimen in 11 (8.8 %) of cases (pT0). Lymph node metastases were confirmed in 36 (28.8 %) of patients. Three-year DFS and DSS were 100 % and 100 % in pT0, 76 % and 87,1 % in pTa, pT1, pTis, 69,2 % and 82,9 % in pT2, 32,9 % and 62,4 % in pT3 and 39,5 % and 36,8 % in pT4 tumours respectively ($p=0,0001$, $p=0,0004$). Three-year DFS and DSS reached 69,4 % and 51,8% in patients with negative lymph nodes and 51,8 % and 44,8 % in patients with lymph node involvement ($p=0,0008$, $p<0,0001$).

Conclusions. DFS and DSS after radical cystectomy depend from the local extent of the tumour and from lymph node status, which is a strong argument for its timely indication.

Key words: bladder cancer, radical cystectomy, pelvic lymphadenectomy.

Ba.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 746–750.

Karcinomy močového měchýře představují nejčastější nádory vývodních cest močových.

Jejich klinický průběh je variabilní. Častější jsou neinvazivní dobře nebo středně diferencované tumory, které lze odstranit endoskopickou cestou, aniž by ohrožovaly život nemocného. Setkat se však můžeme i s invazivně rostoucími nádory s vysokým rizikem uzlinových metastáz vyžadujícími agresivnější léčebný postup (1).

Standardem léčby pacientů s invazivním nádorem měchýře, respektive vybraných pacientů s rizikovými formami povrchových nádorů, je radikální cystektomie s pánevní lymfadenektomií a derivací moči. Cílem naší práce je zhodnotit onkologické výsledky pacientů operovaných od roku 2001 na naší klinice a posoudit vliv rozsahu nádoru na prognózu onemocnění.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

V období od července 2000 do července 2006 podstoupilo na naší klinice radikální cystektomii 125 pacientů (33 žen a 92 mužů). Věk operovaných se pohyboval mezi 29 a 77 roky (průměrně 59,8 roku). K výkonu byli indikováni pacienti s klinicky invazivním nádorem močového měchýře (T2-T4), respektive nemocní s nádory T1G3 nereagujícími na léčbu BCG vakcínou. Dle histologického typu nádoru se jednalo o uroteliální karcinom u 114, o epidermoidní karcinom u 8 a o malobuněčný karcinom u 3 pacientů. Devět z operovaných prodělalo několik let před výkonem radioterapii, obvykle v průběhu 80. nebo počátkem 90. let 20. století. Všichni nemocní podstoupili před výkonem počítačovou tomografii (CT) malé pánve, snímek hrudníku a vylučovací urografii (IVU). Součástí přípravy bylo i kompletní předoperační vyšetření včetně spirometrie a posouzení nutričního stavu pacienta.

Operační technika spočívala u mužů v odstranění močového měchýře a prostaty, přičemž uretrektomie byla součástí výkonu pouze v situacích, kdy předoperační biopsie prokázala přítomnost tumoru v prostatické uretře. U žen byla rutinně odstraněna kromě měchýře i děloha a přední stěna pochvy, močová trubice byla ponechána jen v případech, kdy byla použita k derivaci moči a za předpokladu předchozí negativní biopsie z hrdla měchýře. Součástí výkonu byla bilaterální pánevní lymfadenektomie. U prvních 35 pacientů spočívala lymfadenektomie pouze v odstranění uzlin z obturatorní jámy. Od roku 2002 jsme rutinně prováděli tzv. standardní lymfadenektomii, která spočívala v pečlivém selektivním odstranění zevních ilických, obturatorních a vnitřních ilických uzlin.

Derivace moči byla zajištěna ortotopickou ileální náhradou u 55, metodou sigma-rectum-pouch u 16 a ureteroileostomií u 52 operovaných. Dva arenální pacienti byli ponecháni bez derivace moči.

Odstraněný močový měchýř a lymfatické uzliny byly podrobeny patologickému vyšetření.

Lokální rozsah nádoru byl stanoven dle TNM klasifikace, verze z roku 1997 (2). K určení stupně histologické diferenciace byla použita WHO kritéria. Na základě mikroskopického vyšetření stanovil patolog nejen počet pozitivních, ale i celkový počet odstraněných uzlin v jednotlivých anatomických oblastech.

Po propuštění byli pacienti sledováni obvyklým způsobem v 3 až 6měsíčních intervalech dle odstupu od výkonu a celkového stavu. Sledování bylo zaměřeno na záchyt případné recidivy onemocnění, respektive na hodnocení funkčního stavu močových cest po derivaci.

Adjuvantní systémová chemoterapie byla indikována u pacientů s pozitivním uzlinovým nálezem, kde celkový stav podání umožňoval. Podána byla celkem u 34 nemocných.

Ke statistickému hodnocení byl použit S.A.S. software release 8.2 (SAS Inc., Cary, USA). Výstupy byly hodnoceny jako doba do recidivy onemocnění, respektive jako nádorově specifické přežití. K odhadu beznádorového (DFS – disease-free survival) a nádorově specifického přežití (DSS – disease-specific survival) jsme použili Kaplanovu–Meierovu metodu. K porovnání podskupin byl použit log-rank test. Za statisticky významné byly považovány hodnoty $p < 0,05$.

VÝSLEDKY

Histologické vyšetření prokázalo nádor neprorůstající do svaloviny detruzoru (pTa, pT1, pTis) u 31 (24,8 %) operovaného, nádor ohraničený na stěnu měchýře (pT2) u 39 (31,2 %), extravezikální propagaci tumoru (pT3) u 24 (19,2 %) a invazi do okolních orgánů (pT4) u 20 (16 %) pacientů. V 11 (8,8 %) případech již nebyl při vyšetření preparátu nalezen nádor.

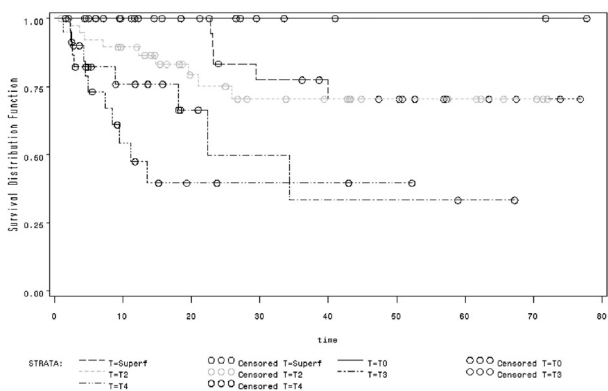
U 36 (28,8 %) pacientů byly zachyceny metastázy v lymfatických uzlinách. Pravděpodobnost uzlinového postižení signifikantně korelovala s rozsahem lokálního nádoru ($p < 0,0001$) (tab. 1). Počet pozitivních uzlin kolísá od 1 (v 11 případech) do 27, průměrný počet pozitivních uzlin činil 1,26. Postižení bylo oboustranné u 22 nemocných (61,1 %). Počet odstraněných uzlin se pohyboval mezi 1 a 38 (průměr 12,5). Množství odstraněných uzlin se zvýšilo s rozšířením lymfadenektomie, když u prvních 35 pacientů obsahoval preparát průměrně 2,5 uzliny, v následujících letech pak 16,4 uzliny. Uretrektomie byla provedena u 13 mužů (14,1 %).

Tab. 1. Vztah lokálního rozsahu tumoru (kategorie T) a rizika přítomnosti metastáz v lymfatických uzlinách

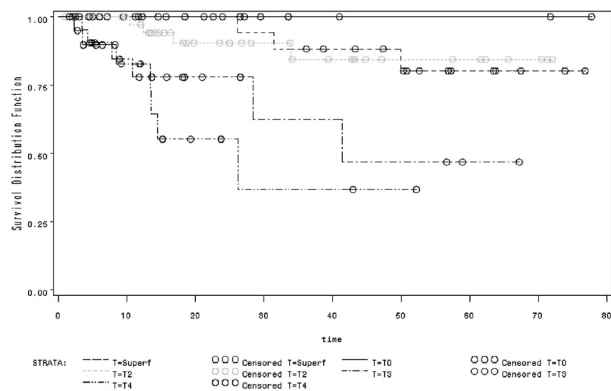
T kategorie	počet pacientů	počet N+ (%)
pT0	11	0
pTa, pT1, pTis	31	0
pT2	39	6 (15,4 %)
pT3	24	15 (62,5 %)
pT4	20	15 (75,0 %)
celkem	125	36 (28,8 %)

Doba sledování se pohybovala od 1 do 75 měsíců (průměrně 22,4 měsíce). Dva nemocní (1,6 %) zemřeli v důsledku pooperačních komplikací 2, respektive 6 týdnů po výkonu. Příčinou byly v obou případech septické komplikace s multiorganovým selháním.

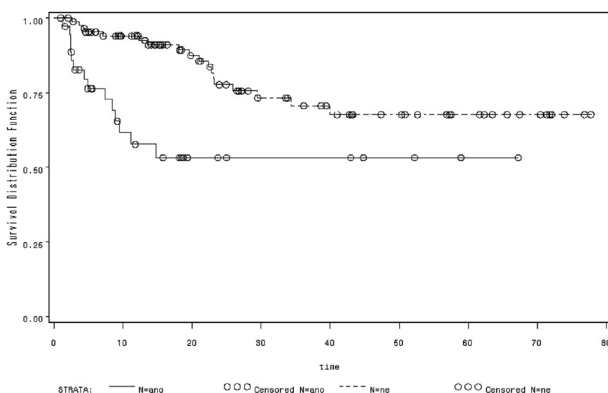
Nepříznivým prognostickým faktorem byl nález jiné histologie než uroteliální karcinom. Recidiva onemocnění se objevila u 5 z 8 pacientů (62,5 %) s epidermoidním karcinomem a u 2 ze 3 pacientů (66,6 %) s malobuněčným karcinomem. Přežití pacientů záviselo na lokálním rozsahu tumoru a na přítomnosti uzlinových metastáz. Tříleté DFS a DSS činilo 100 % a 100 % u nádorů pT0, 76 % a 87,1 % u pTa, pT1, pTis, 69,2 % a 82,9 % u pT2, 32,9 % a 62,4 % u pT3, respektive 39,5 % a 36,8 % u pT4 ($p = 0,0001$, $p = 0,0004$) (graf 1 a 2). Patrná je lepší prognóza nádorů ohraničeným na stěnu měchýře (pTa–pT2) oproti tumorům s extravezikálním šířením (pT3–pT4). Tříleté DFS a DSS dosáhlo 69,4 % a 51,8 % u nemocných bez uzlinových metastáz, respektive



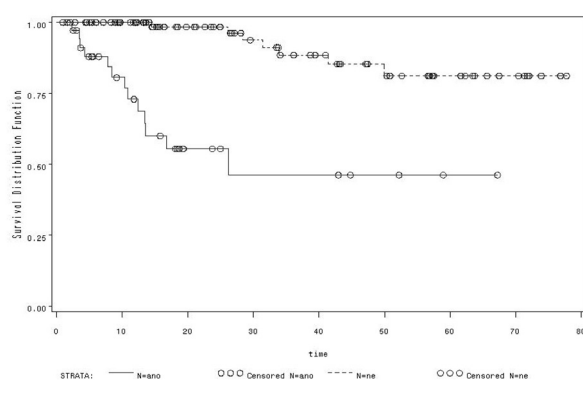
Graf 1. Přežití bez známek onemocnění (DFS – disease-free survival) u pacientů po cystektomii v závislosti na patologické klasifikaci nádoru v močovém měchýři
T0 – plná čára, Ta, T1, Tis – přerušovaná čára, T2 – tečkovaná čára, T3 – čerchovaná čára
T4 – dvojité čerchovaná čára



Graf 2. Nádorově specifické přežití (DSS – disease-specific survival) u pacientů po cystektomii v závislosti na patologické klasifikaci nádoru v močovém měchýři
T0 – plná čára, Ta, T1, Tis – přerušovaná čára, T2 – tečkovaná čára, T3 – čerchovaná čára, T4 – dvojité čerchovaná čára



Graf 3. Přežití bez známek onemocnění (DFS – disease-free survival) u pacientů po cystektomii v závislosti na přítomnosti metastáz v lymfatických uzlinách
negativní uzlinový nález – přerušovaná čára, metastázy v lymfatických uzlinách – plná čára



Graf 4. Nádorově specifické přežití (DSS – disease-specific survival) u pacientů po cystektomii v závislosti na přítomnosti metastáz v lymfatických uzlinách
negativní uzlinový nález – přerušovaná čára, metastázy v lymfatických uzlinách – plná čára

51,8 % a 44,8 % při lymfatickém postižení ($p=0,0008$, $p<0,0001$) (graf 3 a 4).

Nepodařilo se prokázat statisticky významný rozdíl mezi prognózou pacientů s 1–4 postiženými uzlinami oproti pacientům s 5 a více pozitivními uzlinami.

Při hodnocení vztahu počtu odstraněných uzlin a prognózy onemocnění jsou parné pozitivní trendy u operovaných, kde bylo odstraněno 9 a více lymfatických uzlin, a to hlavně v případech s pozitivním nálezem. Rozdíl v našem souboru ale nedosáhl statistické významnosti (pro DFS u pacientů s pozitivními uzlinami $p=0,069$, u pacientů s negativními uzlinami $p=0,62$).

Posuzovali jsme i prognostickou hodnotu faktoru LND („lymph-node density“ = počet pozitivních/počet odstraněných uzlin $\times 100$). Prokázali jsme signifikantně lepší DFS i DSS u nemocných, kde byl faktor nižší než 30, tedy u těch, kteří měli menší počet pozitivních a větší počet odstraněných uzlin ($P=0,006$, $P=0,021$).

DISKUZE

V případě, že nejsou léčeny, představují invazivní nádory močového měchýře potenciálně letální onemocnění. Hlavním cílem terapie je zajistit dlouholeté přežití bez vzniku lokální recidivy, respektive metastatických ložisek při minimální morbiditě a dopadu na kvalitu života nemocných.

Radikální cystektomie s pánevní lymfadenektomií je považována za léčbu volby u invazivních a agresivních povrchových nádorů měchýře, a to i přes skutečnost, že nebyla a v nejbližší budoucnosti ani nebude provedena prospektivní randomizovaná studie srovnávající její výsledky s radioterapií. Cílem naší práce bylo zhodnotit výsledky u více než 120 operovaných pacientů a srovnat je s údaji jiných autorů. Limitací je délka sledování, jež nám umožnila hodnotit pouze tříletý interval. Přesto považujeme získané údaje za významné, mimo jiné i proto, že většina nádorů měchýře recidivuje během prvních 3 let po cystektomii (3).

Onkologické výsledky jednoznačně závisí na lokálním rozsahu onemocnění a na stavu lymfatických uzlin. Z našeho souboru je patrná lepší prognóza u nádorů ohraničených na močový měchýř (Ta-T2), oproti tumorům s extravezikálním prorůstáním. Srovnání s ostatními autory je třeba posuzovat s vědomím určitých odlišností ve výběru pacientů, při indikaci výkonu i adjuvantní léčby. Přesto se zdá, že riziko vzniku recidivy u jednotlivých kategorií nádoru je v našem souboru obdobné jako v jiných studiích (4–6).

Riziko metastáz v lymfatických uzlinách stoupá s hloubkou invaze do stěny měchýře. Uzlinové metastázy jsme histologicky prokázali u 28 % operovaných, což je více, než udávají ostatní autoři (4–6). Dokládá to pečlivost námi provedené lymfadenektomie, příčinou však může být i spektrum zahrnutých pacientů. Přítomnost metastáz je signifikantním nepříznivým faktorem, přesto ale polovina operovaných s metastázami přežívá 3 roky bez recidivy, což dokládá účinnost operační léčby i u části pacientů s lokálně pokročilým onemocněním. Dle většiny předchozích sdělení je předpokladem úspěchu limitované uzlinové postižení, když jako hranice je obvykle uváděno 5 pozitivních uzlin (4, 7). V našem souboru jsme tuto statistickou závislost nepotvrdili, což může být způsobeno jeho limitovanou velikostí. Velmi dobré výsledky jsme však pozorovali v podskupině 7 pacientů s jedinou pozitívnou uzlinou, kde zatím nedošlo k recidivě.

Velmi dobré výsledky u nemocných s nádorem ohraničeným na stěnu měchýře jsou významným argumentem pro včasnou indikaci výkonu. V praxi se to týká zvláště agresivních forem povrchových nádorů (T1G3, Tis) nereagujících na léčbu BCG vakcínou, kde může včasné provedení cystektomie předejít progresi a umožnit vyléčení. Naopak horší přežívání u pacientů s pokročilým onemocněním, ať už v podobě extravezikálního prorůstání nebo uzlinového postižení, ukazují na nutnost kombinovaného přístupu s doplněním systémové chemoterapie podané adjuvantním nebo neoadjuvantním způsobem. Přesná indikace hlavně neoadjuvantní léčby však v současné době naráží na nepřesnost klinického stagingu a absenci prognostických faktorů.

Onkologické výsledky lze ovlivnit i kvalitním provedením výkonu. Cílem operace je odstranění veškeré nádorové tkáně, což předpokládá dosažení negativních chirurgických okrajů a provedení adekvátní lymfadenektomie (8). Právě význam rozsahu lymfadenektomie a počtu odstraněných uzlin je v poslední době často diskutován. Byly prokázány lepší výsledky u nemocných, kde bylo odstraněno alespoň 9, respektive 16 uzlin (9, 10). V poslední době je hodnocena tzv. uzlinová denzita („lymph node density“), která je dána poměrem mezi pozitivními uzlinami a celkovým počtem odstraněných uzlin. V řadě souborů včetně našeho byly prokázány horší výsledky u nemocných s vysokou hodnotou, jinými slovy s velkým počtem pozitivních a/nebo malým počtem odstraněných uzlin (11–13). Kvalitní provedení cystektomie z onkologického hlediska vyžaduje zkušenost a vzdělání operátora. Bylo prokázáno, že tento faktor může ovlivnit osud pacienta (8).

Mortalita cystektomie v posledních desetiletích trvale klesá. V největších publikovaných souborech je uváděna mortalita v pooperačním období mezi 2 a 5 % v závislosti na délce hodnoceného období (4–6, 14). Aktuálně je většinou klinik uváděna mortalita hluboko pod 2 %, čemuž odpovídá

jí i naše zkušenosti (15). Předpokladem je optimální materiální vybavení, moderní pooperační péče a v neposlední řadě i koncentrace pacientů do center zaručující dostatečnou frekvenci výkonů, a tím i zkušenost operačního týmu i ošetřujícího personálu.

Nedílnou součástí operace je derivace moči. Během posledních 10 let se podařilo optimalizovat indikace i techniku ortotopické náhrady močového měchýře s pozitivním dopadem na kvalitu života po výkonu (16–19). Derivace moči bez změny zevního vzhledu těla usnadňuje lékaři i pacientovi včasnou indikaci k radikálnímu výkonu (20).

ZÁVĚR

Radikální cystektomie s pánevní lymfadenektomií a derivací moči představuje účinnou léčbu invazivních a agresivních povrchových nádorů močového měchýře. Onkologické výsledky závisí na lokálním rozsahu tumoru a na stavu lymfatických uzlin, což je argumentem pro včasnou indikaci výkonu. Předpokladem optimálních výsledků je pečlivě provedená pánevní lymfadenektomie.

Zkratky

CT	– počítačová tomografie
IVU	– vylučovací urografie
DFS	– disease-free survival
DSS	– disease-specific survival
LND	– denzita uzlinového postižení (lymph-node density)
WHO	– světová zdravotnická organizace

LITERATURA

1. **Babjuk, M.:** Přírozený průběh onemocnění a vysvětlení jeho podstaty In: Dvořáček, J., Babjuk, M.: Onkourologie. Praha, Galén, 2005, s. 123-127.
2. **Sobin, L. H., Wittekind, C.:** UICC TNM classification of malignant tumours, 5th ed., New York, Wiley Liss, 1997, s. 187-190.
3. **Solsona, E., Iborra, I., Rubio, J. et al.:** Late oncological occurrences following radical cystectomy in patients with bladder cancer. Eur. Urol., 2003, 43, s. 489-494.
4. **Stein, J. P., Lieskovsky, G., Cote, R. et al.:** Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J. Clin. Oncol., 2001, 19, s. 666-675.
5. **Madersbacher, S., Hochreiter, W., Burkhard, F. et al.:** Radical cystectomy for bladder cancer today – a homogeneous series without neoadjuvant therapy. J. Clin. Oncol., 2003, 21, s. 690-696.
6. **Hautmann, R. E., Gschwend, J. E., de Petroni, R. C. et al.:** Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of surgery only series in the neobladder era. J. Urol., 2006, 176, s. 486-492.
7. **Fleischmann, A., Thalmann, G. N., Markwalder, R. et al.:** Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. J. Clin. Oncol., 2005, 23, s. 2358-2365.
8. **Herr, H. W.:** Surgical factors in the treatment of superficial and invasive bladder cancer. Urol. Clin. N. Am., 2005, 32, s. 157-164.

9. **Leissner, J., Hohenfellner, R., Thüroff, J. W. et al.:** Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *Br. J. Urol. Int.*, 2000, 85, s. 817-823.
10. **Herr, H. W., Bochner, B. H., Dalbagni, G. et al.:** Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J. Urol.*, 2002, 167, s. 1295-1298.
11. **Herr, H. W.:** Superiority of ratio based lymph node staging for bladder cancer. *J. Urol.*, 2003, 169, s. 943-945.
12. **Stein, J. P., Cai, J., Groshen, S. et al.:** Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: the concept of lymph node density. *J. Urol.*, 2003, 170, s. 35-41.
13. **Kassouf, W., Leibovici, D., Munsell, M. F. et al.:** Evaluation of the relevance of lymph node density in a contemporary series of patients undergoing radical cystectomy. *J. Urol.*, 2006, 176, s. 53-57.
14. **Ghoneim, M. A., El-Mekresh, M. M., El-Baz, M. A. et al.:** Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J. Urol.*, 1997, 158, s. 393-399.
15. **Novotny, V., Hakenberg, O. W., Wiessner, D. et al.:** Perioperative complications af radical cystectomy in a contemporary series. *Eur. Urol.*, 2007, 51, s. 397-402.
16. **Babjuk, M.:** Derivace moči u nemocných s nádory močového měchýře. In: Dvořáček, J., Babjuk, M. *Onkourologie*. Praha, Galén, 2005, s. 183-200.
17. **Hautmann, R. E., Abol-Enein, H., Hafez, K. et al.:** Urinary diversion. *Urology*, 2007, 69 (Suppl. 1A), s. 17-49.
18. **Studer, U. E., Burkhard, F. C., Schumacher, M. et al.:** Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute – lessons to be learned. *J. Urol.*, 2006, 176, p. 161-166.
19. **Jarolím, L., Babjuk, M., Hanuš, T. et al.:** Female urethra-sparing cystectomy and orthotopic bladder replacement. *Eur. Urol.*, 1997, 31, s. 173-177.
20. **Hautmann, R. E., Paiss, T.:** Does the option of the ileal neobladder stimulate patient and physician decision toward earlier cystectomy? *J. Urol.*, 1998, 159, s. 1845-1850.

Práce byla provedena za podpory projektu VZ MSM 0021620808.

Erratum

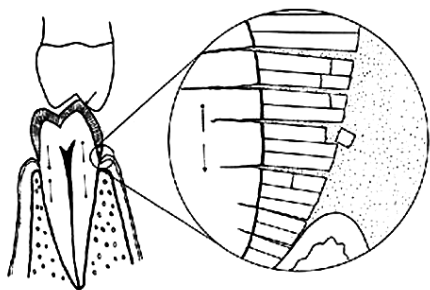
V minulém čísle časopisu byly u článku autora El-Lababidi: Problematika krčkových defektů ve stomatologii (Čas. Lék. čes., 2007, 146, s. 677–680) zaměněny obrázky. Uvádíme je ve správném pořadí a s upřesněnými legendami. Autorovi se redakce omlouvá. (heg)



Obr. 1. Cervikální léze kariézního původu



Obr. 2. Cervikální léze nekariézního původu



Obr. 3. Schematické znázornění mechanismu vzniku cervikálních defektů dle původní ilustrace autorů Lee a Eakle z roku 1984 (převzato z Lee, W. C., Eakle, W. S.: Possible Role of Tensile Stres in the Etiology of Cervikal erosive Lesions of Teeth. *J. Prosthet. Dent.*, 1984, 52, s. 374-379).



Obr. 4. Mnohočetné cervikální defekty ošetřené kompozitním výplňovým materiálem

PŮVODNÍ PRÁCE

Cystektomie v léčbě nádorů močového měchýře

¹Babjuk M., ¹Hanuš T., ¹Šafařík L., ¹Dvořáček J., ¹Pavlík I., ¹Soukup V.,
¹Pešl M., ¹Szakacsová M., ²Dušková J.

¹Urologická klinika 1. LF UK a VFN a Katedra urologie IPVZ, Praha

²Ústav patologie 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Radikální cystektomie s pánevní lymfadenektomií a derivací moči je významným prvkem léčby nádorů močového měchýře. Dnes je považována za neúčinnější dostupnou metodu terapie infiltrujících (T2-T4) a agresivních forem povrchových nádorů, která nabízí vynikající lokální kontrolu onemocnění a velkou šanci na vyléčení. Výkon spočívá v odstranění veškeré nádorové tkáně v močovém měchýři, v malé pánvi a ve spádových lymfatických uzlinách. U mužů rutinně odstraňujeme močový měchýř a prostatu, u žen kromě měchýře i dělohu a přední stěnu pochvy. Uretrektomie je indikována pouze ve vybraných situacích. Nedílnou součástí výkonu je bilaterální pánevní lymfadenektomie. Prognosticky nepříznivým faktorem je extravazikální šíření nádoru a přítomnost metastáz v pánevních lymfatických uzlinách. V případě uzlinového postižení předpokládáme lepší prognózu u pacientů s méně než 5 pozitivními uzlinami. Stejně významným faktorem je i počet odstraněných uzlin, což podtrhuje význam pečlivě provedené bilaterální pánevní lymfadenektomie. V poslední době je jako prognostický faktor hodnocena uzlinová denzita („lymph node density“), která je dána poměrem mezi pozitivními uzlinami a celkovým počtem odstraněných uzlin. Lepší prognózu mají nemocní s menším počtem pozitivních a větším počtem odstraněných uzlin.

Klíčová slova: nádory močového měchýře, cystektomie, pánevní lymfadenektomie, denzita uzlinového postižení, uretrektomie, derivace moči.

SUMMARY

Babjuk M., Hanuš T., Šafařík L. et al.: Cystectomy in the Treatment of Bladder Cancer

Radical cystectomy with pelvic lymphadenectomy and urinary diversion is an important component in the treatment of bladder cancer. It is considered the most important method in the therapy for muscle invasive and selected high-risk non-muscle invasive tumours with excellent local control and high complete remission rate. It consists of complete removal of tumour tissue in the bladder, small pelvis and regional lymph nodes. In males, urinary bladder and prostate are routinely removed; in females, bladder, uterus and anterior vaginal wall are removed. Urethrectomy is indicated only in selected situations. An integral part of the operation is the bilateral pelvic lymphadenectomy. Extravesical disease extension and lymph node positivity are unfavourable prognostic factors. Better prognosis is expected in patients with less than 5 positive nodes. Important prognostic factor is also the number of removed lymph nodes, which is a strong argument for meticulous bilateral pelvic lymphadenectomy. Lymph node density (number of positive nodes/ number of removed nodes) is considered as very important prognostic factor. Better prognosis can be expected in patients with less positive and more removed nodes.

Key words: bladder tumours, cystectomy, pelvic lymphadenectomy, lymph node density, urethrectomy, urinary diversion. *Ba.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 751–757.

Nádory močového měchýře jsou v České republice 6. nejčastější malignitou u mužů a 13. u žen, neuvažujeme-li kožní bazaliomy. Dle údajů Národního onkologického registru České republiky v roce 2000 nově onemocnělo nádorem močového měchýře 1398 mužů a 516 žen, což znamená zvýšení incidence z 13,0/100 000 mužů a 2,7/100 000 žen v roce 1970 na 28/100 000, respektive 9,8/100 000 v roce 2000. Přes stoupající incidenci zůstává mortalita v posledních desetiletích poměrně stabilní. V roce 2000 zemřelo v České republice na nádor močového měchýře 541

mužů a 207 žen, což představuje mortalitu 10,8/100 000 mužů a 3,6/100 000 žen.

Z histologického hlediska tvoří převážnou většinu nádorů močového měchýře karcinomy, které vycházejí ze slizniční výstelky. V průmyslových zemích jsou nejčastější variantou uroteliální karcinomy (90 %), méně časté jsou spinocelulární karcinomy (6–7 %) a adenokarcinomy (1– %).

V době diagnózy má 70–80 % nádorů močového měchýře povrchový charakter (T_a, T₁, T_{is}), 20–30 % tvoří tumory s prokázanou invazí do svaloviny detruzoru (T₂–T₄). U nádorů

rů primárně klasifikovaných jako Ta, T1 nebo Tis se může v průběhu onemocnění objevit progres. Toto riziko kolísá mezi 2 % a 50 % dle typu primárního nádoru. Zhruba u poloviny invazivních nádorů jsou již přítomny metastázy v pánevních lymfatických uzlinách.

Od počátku šedesátých let 20. století se stala radikální cystektomie s lymfadenektomií významným prvkem léčby nádorů močového měchýře. Dnes je považována za neúčinnější dostupnou metodu terapie infiltrujících (T2–T4) a agresivních forem povrchových nádorů, která nabízí vynikající lokální kontrolu onemocnění a velkou šanci na vyléčení. Radikální cystektomie dosahuje pravděpodobně lepších výsledků, co se týče dlouhodobého přežití, než radioterapie, prospektivní randomizované studie srovnávající obě léčebné modalitty však nikdy nebyly realizovány.

Kromě příznivých onkologických výsledků lze v poslední době sledovat i snižující se negativní vliv výkonu na další pacientův život. Pokroky v chirurgické technice, anestezii i pooperační péči snížily počet komplikací a rovněž mortalita v pooperačním období významně poklesla (1–3). Nižší morbidita umožňuje operovat rovněž nemocné ve vyšších věkových skupinách (4), samozřejmě po velmi pečlivém zvážení indikace i způsobu derivace moči.

Rozšiřující se znalosti anatomie malé pánve a inervace kavernózních těles umožnily u mužů ve vhodných případech modifikovat operační postup, a šetřit tak nervově cévní svazky s nadějí na zachování sexuálních funkcí. Využity přitom byly zkušenosti získané při radikálních prostatektomiích (5). Rozvoj derivačních operací přinesl u mužů i žen možnost vytvoření náhrady močového měchýře, což nám i pacientovi usnadňuje rozhodnutí k včasnému výkonu (6).

Musíme však zmínit i negativa. Není pochyb o tom, že přes pokroky v derivačních operacích znamená cystektomie významný zásah do pacientova života, jehož následky není každý nemocný ochotný akceptovat. Navíc existuje velká skupina pacientů, u kterých není výkon možný pro vysoký věk nebo závažnou komorbiditu. V obou těchto případech musíme uvažovat o alternativních postupech, které mohou spočívat v operačních výkonech (transuretrální resekce nebo parciální cystektomie), radioterapii, systémové chemoterapii a v optimálním případě v použití kombinace všech tří modalit. Přes některá poměrně optimistická sdělení zatím nemáme k dispozici dlouhodobé výsledky měchýř šetřících postupů u větších souborů pacientů, což brání jejich rutinnímu použití u nemocných schopných a ochotných podstoupit radikální operaci.

Cílem této práce je přinést souhrnnou informaci o výsledcích radikální cystektomie v závislosti na klasifikaci onemocnění, o její morbiditě a mortalitě a o současných názorech na rozsah a provedení výkonu.

ROZSAH VÝKONU

Strategie výkonu vychází ze záměru odstranit veškerou nádorovou tkáň v močovém měchýři, v malé pánvi a ve spádových lymfatických uzlinách. U mužů rutinně odstraňujeme močový měchýř a prostatu, u žen kromě měchýře i dělohu a přední stěnu pochvy. Uretrektomie je indikována pouze ve vybraných situacích, jak je zmíněno dále. Nedílnou součástí výkonu je bilaterální pánevní lymfadenektomie, jejíž rozsah je v poslední době rovněž často diskutován, a následná derivace moči.

VÝSLEDKY RADIKÁLNÍ CYSTEKTOMIE V ZÁVISLOSTI NA HLOUBCE INVAZE A EXTRAVEZIKÁLNÍM ŠÍŘENÍ

Onkologické výsledky jsou přímo závislé na rozsahu lokálního onemocnění. Zvláště zjevný je rozdíl mezi prognózou nádorů ohraničených na stěnu močového měchýře a tumorů prorůstajících do okolí. V největší studii vycházející z dlouholetých zkušeností z Los Angeles uvádí Stein 10leté přežití bez recidivy u 77 % pacientů s nádorem ohraničeným na měchýř oproti pouhým 44 % u malignit šířících se extravezikálně (1). Tento trend je zřejmý i z prací jiných autorů (1, 2, 7–9) (tab. 1).

POSTIŽENÍ PROSTATY A JEHO PROGNOSTICKÝ VÝZNAM

Přesná incidence postižení prostaty u mužů s uroteliálními nádory není známa. Jednou z příčin je nedůslednost starších

Tab. 1. Pětileté přežití pacientů po cystektomii pro uroteliální karcinom v závislosti na patologické kategorii nádoru (pouze v práci Ghoneima (2) jsou zařazeni i pacienti s epidermoidním karcinomem a adenokarcinomem)

Autor	kategorie	počet pacientů	pětileté přežití
Ghoneim (2)	pT1	48	73 %
	pT2	142	66 %
	pT3a	709	47 %
	pT3b	57	31 %
	pT4	70	19 %
Bassi (7)	pT0	16	94 %
	pTa, pT1	49	69 %
	pTis	46	78 %
	pT2	67	63 %
	pT3a	70	53 %
	pT3b	72	33 %
	pT4	49	28 %
Stein (1)	pT0, pTa, pTis	213	88 %
	pT1	208	80 %
	pT2	115	81 %
	pT3a	133	68 %
	pT3b	248	47 %
	pT4	137	44 %
Madersbacher (8)	pT1	77	76 %
	pT2	151	74 %
	pT3	184	52 %
	pT4	78	36 %
Hautmann (9)	pTa, pT1, pTis	205	90 %
	pT2a,b	324	72 %
	pT3a,b	177	43 %
	pT4a,b	82	28 %

Autoři používají starší verzi TNM klasifikace z roku 1987, kde je nádor infiltrující zevní vrstvu svaloviny detruzoru klasifikován jako pT3a a nádor prorůstající do perivezikální tukové tkáně jako pT3b. Madersbacher a Hautman používají verzi z roku 1997 (8, 9). Přežití je definováno jako „recurrence-free survival“ v (8, 9) a jako „disease-specific survival“ v ostatních případech.

prací, které nerozlišovaly konkrétní formy uroteliálního tumoru v prostatě. U pacientů, kteří podstoupili cystektomii, se riziko nálezu v prostatě blíží 30 % (10, 11). Dle současného pohledu je doporučováno vzhledem k odlišné prognóze striktní rozlišení mezi Tis ve sliznici prostatické uretry, Tis v prostatických duktech a invazivním tumorem ve stromatu prostaty. Esrig zaznamenal pětileté přežití po cystoprostatektomii u 74,5 % pacientů s Tis v prostatické uretře, u 67 % při postižení ductů a pouze u 35,8 % při stromální invazi. Incidence postižení prostaty i pětileté přežití úzce souviselo s rozsahem nádoru v měchýři (10). Horší výsledky prezentoval Shen, když hovoří o celkovém pětiletém přežití u pouhých 44 % pacientů s Tis v prostatické uretře a duktech, respektive u 32 % nemocných se stromální invazí (11). Za jednoznačně velmi špatnou prognostickou známku je považována invaze do semenných váčků (11).

RIZIKO RECIDIVY V URETŘE, URETREKTOMIE A JEJÍ INDIKACE

Ortotopická náhrada močového měchýře se ve většině center stala preferovanou formou derivace moči u mužů i u žen. Jejím předpokladem je ponechání močové trubice, samozřejmě za podmínky únosného onkologického rizika. Údaje o četnosti recidiv v močové trubici po cystektomii se u mužů pohybují mezi 0,7 a 18 %. Na základě retrospektivního hodnocení řady studií bylo odhadnuto riziko vzniku sekundárního nádoru

z prostatické uretry odebíráme endoskopicky resekční kličkou. Přesnost záchytu tumoru však není dokonalá, proto někteří autoři doporučují využít k rozhodnutí o uretrektomii peroperační biopsii z resekční plochy pod apexem prostaty (15).

Riziko nálezu tumoru v močové trubici u žen s uroteliálním nádorem měchýře odhaduje Stenzl na základě metaanalýzy na 3,6 % (12). Za jediný statisticky významný faktor spojený s rizikem šíření tumoru do močové trubice je považována přítomnost nádoru v hrdle močového měchýře. Proto indikujeme biopsii z hrdla měchýře u žen ve všech případech, kdy plánujeme při cystektomii zachování uretry a ortotopickou náhradu.

Význam vyloučení tumoru v hrdle měchýře pro vyloučení uretrální recidivy prokazují výsledky multicentrické studie hodnotící výsledky ortotopické náhrady močového měchýře u žen, na které se podílela i naše klinika. U žádné z 96 pacientek s uroteliálním nádorem močového měchýře a negativním nálezem na hrdle nebyla při průměrném sledování 26 měsíců zaznamenána recidiva v ponechané močové trubici (16).

METASTÁZY V REGIONÁLNÍCH LYMFATICKÝCH UZLINÁCH

U významného počtu pacientů s invazivním nádorem močového měchýře lze zachytit nádorová ložiska v lymfatických uzlinách. Leissner v multicentrické studii zaměřené na pečlivé provedení extenzivní lymfadenektomie našel uzli-

Tab. 2. Procento pacientů s metastázami v pánevních lymfatických uzlinách v závislosti na patologické klasifikaci primárního tumoru

Autor	pTis	pTa	pT1	pT2	pT3a	pT3b	pT4
Poulsen (18)	0 %	0 %	6 %	18 %	25 %	51 %	44 %
Leissner (19)	3,7 %	0 %	10 %	12,6 %	32 %	49 %	75 %
Stein (1)	2,3 %		6,7 %	18,3 %	26,3 %	45,6 %	42,3 %
Vazina (20)			3,6 %	15,6 %		40 %	50 %
Abdel-Latif (21)		3,9 %		6,7 %	24,8 %	47,7 %	65,2 %

Použita je klasifikace z roku 1987.

ru v uretře na 8,1–10,1 % (12).

Ve vztahu k nebezpečí uretrální recidivy byla studována řada charakteristik základního nádoru. Jako jediný významný prognostický faktor byla identifikována přítomnost tumoru v prostatické uretře. Hardeman uvádí 37% nebezpečí uretrální recidivy při nálezu karcinomu v prostatě oproti 4%, není-li prostata postižena (13). Riziko závisí i na typu prostatického postižení. Dle Steina stoupá pětileté riziko vzniku recidivy v uretře z 5 % u nemocných bez tumoru v prostatické uretře na 12 % při postižení sliznice prostatické uretry, respektive na 18 % při invazivním nádoru v prostatě (14). Překvapivě je riziko recidivy v uretře u pacientů po ortotopické náhradě nižší než u nemocných, kde není uretra použita k derivaci (14).

V současné době doporučujeme provést biopsii z prostatické uretry u všech mužů, u kterých plánujeme po cystektomii vytvoření ortotopické náhrady. V případě pozitivního nálezu a vždy, když močovou trubici k derivaci nevyužijeme, by uretrektomie měla být součástí cystoprostatektomie. Biopsii

vé metastázy u 27,9 % z 290 pacientů (17). Riziko postižení pánevních lymfatických uzlin stoupá v závislosti na hloubce invaze lokálního tumoru v měchýři. Stein uvádí pozitivní uzlinový nález u 11,2 % nádorů ohraničených na stěnu měchýře a u 44,4 % malignit prorůstajících mimo měchýř (1). Pravděpodobnost přítomnosti uzlinových metastáz v závislosti na kategorii primárního nádoru je patrná z tabulky 2 (1, 18–21).

PROGNOSTICKÝ VÝZNAM UZLINOVÝCH METASTÁZ

Pozitivní uzlinový nález je jednoznačně špatnou prognostickou známkou. Pětileté přežití v závislosti na stavu pánevních lymfatických uzlin dle údajů novějších studií ukazuje tabulka 3 (1, 2, 9, 18, 22).

Konkrétní prognóza onemocnění u pacientů s přítomnými metastázami v lymfatických uzlinách je závislá na dalších sku-

tečnostech, mezi které patří (samozřejmě po vyloučení vzdálených metastáz) hlavně rozsah primárního nádoru v měchýři a rozsah uzlinového postižení. Přežití u pacientů s uzlinovými metastázami klesá se vzestupem kategorie primárního tumoru. Dle Viewega činilo pětileté přežití u nádorů ohraničených na stěnu měchýře (kategorie pTa-3a N1-3 dle TNM z roku 1987) 52 %, zatímco u nádorů s šířením mimo stěnu měchýře (pT3b-4 N1-3) 17 % (22). Obdobně hovoří Stein o poklesu pětiletého přežití z 46 % na 30 % při průniku primárního tumoru extravezikálně (1).

postížení. Byly sice publikovány snahy o zobrazení konkrétní spádové uzliny pomocí intratumorózní aplikace radioaktivní látky, klinického uplatnění se však tato metoda zatím nedočkala (27). V praxi je v současné době zdůrazňován hlavně dostatečný rozsah lymfadenektomie. Význam jejího pečlivého provedení zdůrazňoval již Leadbetter v 50. letech minulého století a na možný terapeutický přínos upozornil před více než 20 lety Skinner (28). Byla prokázána přímá závislost prognózy onemocnění na počtu odstraněných lymfatických uzlin, a to i v případech, kdy nejsou v uzlinách přítomny metastázy.

Tab. 3. Pětileté přežití v závislosti na přítomnosti (N+) nebo absenci (N0) metastáz v pánevních lymfatických uzlinách

Autor	způsob hodnocení	N+	N-
Poulsen (18)	5-year recurrence-free survival	18 %	75 %
Vieweg (22)	5-year disease specific survival	31 %	67 %
Stein (1)	5-year recurrence-free survival	35 %	78 %
Hautmann (9)	5-year recurrence-free survival	21 %	75 %

Osud pacienta je závislý rovněž na rozsahu uzlinového postižení. Vieweg uvádí pětileté přežití 44,5 % u kategorie N1 a 26,6 % u N2, přičemž u rozsáhlých nádorů N3 se žádný pacient pěti let nedožil (22).

Z prognostického hlediska je významný počet postižených uzlin. Dle Steina přežívá 10 let 41 % nemocných s maximálně 4 postiženými uzlinami, oproti 24 % u postižení 5 a více uzlin (1). Podobných výsledků dosáhl i Fleischmann, který navíc ukázal signifikantně horší prognózu v případě, že byla zachycena penetrace uzlinového pouzdra nádorem (23).

V poslední době je za významný prognostický faktor považován počet odstraněných lymfatických uzlin (viz dále) a hlavně z něj vyplývající tzv. uzlinová denzita (lymph node density), která je dána poměrem mezi pozitivními uzlinami a celkovým počtem odstraněných uzlin (24–26). Dle Steina přežívalo deset let bez známek onemocnění 43 % pacientů s méně než 20 % pozitivních uzlin oproti 17 % pacientů s vyšším procentem pozitivních uzlin (25).

ROZSAH LYMFADENEKTOMIE U NÁDORŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

Vzhledem k nízké senzitivitě počítačové tomografie (CT) a nukleární magnetické rezonance (NMR) je lymfadenektomie nejspolehlivější metodou umožňující přesné posouzení stavu pánevních lymfatických uzlin. V souvislosti s významem lymfadenektomie je třeba zdůraznit dvě skutečnosti: U nádorů močového měchýře nemusí být metastázy v pánevních lymfatických uzlinách spojeny s přítomností vzdálených metastáz, a proto může mít lymfadenektomie i kurativní charakter. Jejím druhým přínosem pak je získaná prognostická informace, která je rozhodující pro volbu dalšího postupu.

U nádorů močového měchýře se nepodařilo definovat jednoznačnou strážní uzlinu ani přesnou cestu metastatického

Vysvětlením je zřejmě odstranění mikrometastáz, které histologické vyšetření nedokázalo zachytit. Leissner zaznamenal vyšší pravděpodobnost přežití u operovaných, kde se podařilo odstranit více než 16 uzlin (19). K podobným závěrům došel i Herr, který za významnou hranici považuje 9 odstraněných uzlin (29). Signifikantní přínos většího počtu odstraněných uzlin pro pravděpodobnost a délku přežití prokázala i analýza dat od 1923 pacientů z programu SEER („National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results“) publikovaná Konetym (30).

V současné době není naprostá shoda o anatomických hranicích lymfadenektomie. Dřívější praxe, kdy byla odstraněna lipolymfatická tkáň pouze z obturatorní jámy, není v současné době dostačující, protože některé studie prokázaly nález prvních spádových uzlin mimo tuto lokalizaci (17, 23, 27). Dle Leissnera by při takto provedené lymfadenektomii nebyly metastázy zachyceny u 6,8 % z celkového počtu operovaných pacientů, respektive u 24,7 % ze skupiny nemocných s pozitivním uzlinovým nálezem (17).

Za standardní lymfadenektomii dnes považujeme odstranění lipolymfatické tkáně v oblasti ohraničené křížením ureteru se společnou ilickou tepnou kraniálně, laterálním okrajem zevní ilické tepny, případně genitofemorálním nervem laterálně, tříselným vazem kaudálně a stěnou močového měchýře mediálně. V případě cystektomie s kurativním záměrem musí být lymfadenektomie vždy oboustranná.

Kontroverzní je pokračování lymfadenektomie výše podél společných ilických cév případně až nad bifurkaci aorty, nejsou-li uzliny makroskopicky zvětšené. Tento postup je některými autory doporučován (17, 31), protože zvyšuje pravděpodobnost zachytu metastáz, jinými je naopak onkologický přínos zpochybňován (32). Také nesmíme zapomenout, že rozšíření lymfadenektomie nad zkřížení ilických cév s ureterem vede k poškození vegetativních nervů hypogastrické pleteně, které hrají určitou roli při dosažení kontinence u následné ortotopické derivace moči. Proto obvykle odstraňujeme

tyto uzliny, stejně jako uzliny presakrální, jen v případě jejich makroskopického postižení.

KVALITA PROVEDENÍ RADIKÁLNÍ CYSTEKTOMIE

V poslední době je zdůrazňována nutnost kvalitního provedení výkonu. Kvalitou rozumíme nejen snížení mortality a počtu komplikací, ale i dosažení negativních chirurgických okrajů a provedení adekvátní lymfadenektomie, kde je požadováno odstranění alespoň 10 lymfatických uzlin. Bylo prokázáno, že takto pojatá kvalita má vliv na další osud pacienta. Předpokladem je samozřejmě erudice a zkušenost operatéra (33).

KOMPLIKACE RADIKÁLNÍ CYSTEKTOMIE

Perioperační mortalita nebo v časném pooperačním období je uváděna v rozmezí mezi 0,8 a 6,2 %, přičemž Stein a Ghoneim při hodnocení největších souborů hovoří o mortalitě 3 %, respektive 4 % (1–3). Novější práce pak naopak hovoří o mortalitě blížící se 1 % (3). Četnost pooperačních komplikací se pohybuje mezi 11,5 a 28 % (1, 3). Cookson rozlišil komplikace na významné, respektive méně významné a srovnal jejich četnost v závislosti na klasifikaci lokálního tumoru. Nezachytil rozdíl v množství komplikací mezi povrchovými a invazivními tumory, když se významné komplikace objevily u 3,8, respektive 4,8 % a méně významné komplikace u 29,5, respektive 30,9 % pacientů (34).

Nebyl zachycen ani výrazný rozdíl mezi pooperační morbiditou a typem derivace moči (1). Za rozhodující faktor pro předpověď rizika komplikací je považován biologický stav nemocného. Malavaud prokázal signifikantní závislost počtu komplikací po cystektomii na celkovém stavu pacienta, který byl posuzován na základě skóre Americké anesteziologické společnosti (ASA skóre) (35). Vzhledem ke klesajícímu riziku komplikací a prodlužující se délce života je stále častěji diskutována otázka věkového limitu při indikaci radikální cystektomie. Soulie při hodnocení výsledků u pacientů starších 75 let uvádí 2,7% mortalitu a 46,5% morbiditu v časném pooperačním období. Významné zvýšení počtu komplikací nezachytili ani další autoři (4, 36). Zdá se tedy, že radikální operace je u vybraných pacientů vyššího věku přijatelnou léčebnou modalitou a že rozhodující význam pro předpověď komplikací má zhodnocení celkového stavu pacienta.

POHLAVNÍ ORGÁNY ŠETŘÍCÍ RADIKÁLNÍ CYSTEKTOMIE

Některými autory je v poslední době diskutována možnost ponechání prostaty, semenných váčků a ductus deferentes u pečlivě vybrané skupiny mužů. Popsána byla technika zahrnující transuretrální resekci prostaty s pooperační biopsií, cystektomií s šetřením výše zmíněných struktur a následnou ortotopickou neovezikou našitou na okraje resekované prostaty (37). Je však třeba zdůraznit, že ponechání prostaty vyvolává řadu otázek z hlediska onkologického a je některými experty zásadně odmítáno (38).

LAPAROSKOPICKÁ CYSTEKTOMIE

Perspektivu jistě přináší laparoskopický přístup, který se zatím ale potýká s rekonstrukční fází operace, tedy s derivací moči. Byla však již popsána laparoskopicky provedená cystektomie s ileálním konduitem (39), ale i s čistě laparoskopicky zhotoveným sigma-rectum pouchem nebo ortotopickou neovezikou (40, 41). Nově se i v této indikaci začíná uplatňovat roboticky asistovaná chirurgie (42).

DERIVACE MOČI PO CYSTEKTOMII

Nedílnou součástí radikální cystektomie je i derivace moči. Byla popsána celá řada metod kontinentních i inkontinentních forem derivací, jejichž volba musí vycházet z individuální situace (43).

Z hlediska kvality života jsou v současné době preferovány ortotopické náhrady měchýře, kde se během posledních 20 let podařilo do značné míry optimalizovat chirurgickou techniku i potvrdit dlouhodobou bezpečnost (44). Nejčastěji používanou metodou však vzhledem k jednoduchosti provedení a relativně bezpečným výsledkům stále zůstává inkontinentní ureteroileostomie. Určitý odklon lze v poslední době zaznamenat od derivací s tvorbou kontinentního cévkovatelného kožního stomatu a od kontinentních derivací využívajících anální svěrač. Důvodem jsou nejisté funkční výsledky v prvním a riziko závažných komplikací ve druhém případě.

Jedním ze základních faktorů při volbě derivace je její onkologická bezpečnost. Derivace v žádném případě nesmí limitovat radikalitu výkonu ani následnou onkologickou léčbu (43).

Zkratky

ASA skóre	– skóre rizika dle Americké anesteziologické společnosti
CT	– počítačové tomografie
NMR	– nukleární magnetické rezonance
SEER	– National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results

LITERATURA

1. **Stein, J. P., Lieskovsky, G., Cote, R. et al.:** Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J. Clin. Oncol.*, 2001, 19, s. 666-675.
2. **Ghoneim, M. A., El-Mekresh, M. M., El-Baz, M. A. et al.:** Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J. Urol.*, 1997, 158, s. 393-399.
3. **Novotny, V., Hakenberg, O. W., Wiessner, D. et al.:** Perioperative complications of radical cystectomy in a contemporary series. *Eur. Urol.*, 2007, 51, s. 397-402.
4. **Soulie, M., Straub, M., Game, X. et al.:** A multicenter study of the morbidity of radical cystectomy in select elderly patients with bladder cancer. *J. Urol.*, 2002, 167, s. 1325-1328.
5. **Schoenre, M. P., Walsh, P. C., Breazeale, D.R. et al.:** Local recurrence and survival following nerve sparing radical cystoprostatectomy for bladder cancer: 10-year followup. *J. Urol.*, 1996, 155, s. 490-494.

6. **Hautmann, R. E., Paiss, T.:** Does the option of the ileal neobladder stimulate patient and physician decision toward earlier cystectomy? *J. Urol.*, 1998, 159, s. 1845-1850.
7. **Bassi, P., Ferrante, G. D., Piazza, N. et al.:** Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patients cohort. *J. Urol.*, 1999, 161, s. 1494-1497.
8. **Madersbacher, S., Hochreiter, W., Burkhard, F. et al.:** Radical cystectomy for bladder cancer today – a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J. Clin. Oncol.*, 2003, 21, s. 690-696.
9. **Hautmann, R. E., Gschwend, J. E., de Petriconi, R. C. et al.:** Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of surgery only series in the neobladder era. *J. Urol.*, 2006, 176, s. 486-492.
10. **Esrig, D., Freeman, J. A., Elmajian, D. A. et al.:** Transitional cell carcinoma involving the prostate with a proposed staging classification for stromal invasion. *J. Urol.*, 1996, 156, s. 1071-1076.
11. **Shen, S. S., Lerner, S. P., Muezzinoglu, B. et al.:** Prostatic involvement by transitional cell carcinoma in patients with bladder cancer and its prognostic significance. *Human. Pathology*, 2006, 37, s. 726-734.
12. **Stenzl, A., Bartsch, G., Rogatsch, H.:** The remnant urothelium after reconstructive bladder surgery. *Eur. Urol.*, 2002, 41, s. 124-131.
13. **Hardeman, S. W., Soloway, M. S.:** Urethral recurrence following radical cystectomy. *J. Urol.*, 1990, 144, s. 666-669.
14. **Stein, J. P., Clark, P., Miranda, G. et al.:** Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 786 male patients. *J. Urol.*, 2005, 173, s. 1163-1168.
15. **Lebret, T., Herve, J. M., Barre, P. et al.:** Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. Predictive value of preoperative latero-montanal biopsies and urethral frozen sections during cystoprostatectomy. *Eur. Urol.*, 1998, 33, s. 170-174.
16. **Stenzl, A., Jarolím, L., Coloby, P. et al.:** Urethra-sparing cystectomy and orthotopic urinary diversion in women with malignant pelvic tumors. *Cancer*, 2001, 92, s. 1864-1871.
17. **Leissner, J., Ghoneim, M. A., Abol-Enein, H. et al.:** Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of prospective multicenter study. *J. Urol.*, 2004, 171, s. 139-144.
18. **Poulsen, A. L., Horn, T., Steven, K.:** Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J. Urol.*, 1998, 160, s. 2015-2020.
19. **Leissner, J., Hohenfellner, R., Thüroff, J. W. et al.:** Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *Br. J. Urol. Int.*, 2000, 85, s. 817-823.
20. **Vazina, A., Dugi, D., Shariat, S. F. et al.:** Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens. *J. Urol.*, 2004, 171, s. 1830-1834.
21. **Abdel-Latif, M., Abol-Enein, H., El-Baz, M. et al.:** Nodal involvement in bladder cancer cases treated with radical cystectomy: incidence and prognosis. *J. Urol.*, 2004, 172, s. 85-89.
22. **Vieweg, J., Gschwend, J. E., Herr, H. W. et al.:** Pelvic lymph node dissection can be curative in patients with node positive bladder cancer. *J. Urol.*, 1999, 161, s. 449-454.
23. **Fleischmann, A., Thalmann, G. N., Markwalder, R. et al.:** Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, s. 2358-2365.
24. **Herr, H. W.:** Superiority of ratio based lymph node staging for bladder cancer. *J. Urol.*, 2003, 169, s. 943-945.
25. **Stein, J. P., Cai, J., Groshen, S. et al.:** Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: the concept of lymph node density. *J. Urol.*, 2003, 170, s. 35-41.
26. **Kassouf, W., Leibovici, D., Munsell, M. F. et al.:** Evaluation of the relevance of lymph node density in a contemporary series of patients undergoing radical cystectomy. *J. Urol.*, 2006, 176, s. 53-57.
27. **Sherif, A., De La Torre, M., Malmström, P.-U. et al.:** Lymphatic mapping and detection of sentinel nodes in patients with bladder cancer. *J. Urol.*, 2001, 166, s. 812-815.
28. **Skinner, D. G.:** Management of invasive bladder cancer: a meticulous pelvic node dissection can make a difference. *J. Urol.*, 1982, 182, s. 34-36.
29. **Herr, H. W., Bochner, B. H., Dalbagni, G. et al.:** Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J. Urol.*, 2002, 167, s. 1295-1298.
30. **Konety, B. R., Joslyn, S. A., O'Donnell, M. A.:** Extent of pelvic lymphadenectomy and its impact on outcome in patients diagnosed with bladder cancer: analysis of data from the surveillance, epidemiology and end results program data base. *J. Urol.*, 2003, 169, s. 946-950.
31. **Bochner, B. H., Cho, D., Herr, H. W. et al.:** Prospectively packed lymph node dissections with radical cystectomy: evaluation of node count variability and node mapping. *J. Urol.*, 2004, 172, s. 1286-1290.
32. **Abol-Enein, H., El-Baz, M., Abd El-Hameed, A. et al.:** Lymph node involvement in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: a patho-anatomical study – a single center experience. *J. Urol.*, 2004, 172, s. 1818-1821.
33. **Herr, H. W.:** Surgical factors in the treatment of superficial and invasive bladder cancer. *Urol. Clin. N. Am.*, 2005, 32, s. 157-164.
34. **Cookson, M. S., Chang, S. S., Wells, N. et al.:** Complications of radical cystectomy for nonmuscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease. *J. Urol.*, 2003, 169, s. 101-104.
35. **Malavaud, B., Vaessen, Ch., Mouzin, M. et al.:** Complications for radical cystectomy. Impact of the American Society of Anesthesiologists Score. *Eur. Urol.*, 2001, 39, s. 79-84.
36. **Chang, S. S., Alberts, G., Cookson, M. S. et al.:** Radical cystectomy is safe in elderly patients at high risk. *J. Urol.*, 2001, 166, s. 938-941.
37. **Vallencien, G., El Fettouh, H.A., Cathelineau, X. et al.:** Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience. *J. Urol.*, 2002, 168, s. 2413-2417.
38. **Hautmann, R. E., Stein, J. P.:** Neobladder with prostatic capsule and seminal-sparing cystectomy for bladder cancer: a step in the wrong direction. *Urol. Clin. N. Am.*, 2005, 32, s. 177-185.
39. **Gupta, N. P., Gill, I. S., Fergany, A. et al.:** Laparoscopic radical cystectomy with intracorporeal ileal conduit diversion: five cases with a 2-year follow-up. *BJU International*, 2002, 90, s. 391-396.
40. **Türk, I., Deger, S., Winkelmann, B. et al.:** Laparoscopic radical cystectomy with continent urinary diversion (rectal sigmoid pouch) performed completely intracorporeally: the initial 5 cases. *J. Urol.*, 2001, 165, s. 1863-1866.
41. **Gill, I. S., Kaouk, J. H., Meraney, A. et al.:** Laparoscopic radical cystectomy and continent orthotopic ileal neobladder performed completely intracorporeal: the initial experience. *J. Urol.*, 2002, 168, s. 13-18.

42. **Cathalineau, X., Jaffe, J.:** Laparoscopic radical cystectomy with urinary diversion: what is the optimal technique? *Curr Opin Urol*, 2007, 17, s. 93-97.
43. **Babjuk, M.:** Derivace moči u nemocných s nádory močového měchýře. In: Dvořáček, J., Babjuk, M. *Onkourologie*. Praha, Galén, 2005, s. 183-200.
44. **Studer, U. E., Burkhard, F. C., Schumacher, M. et al.:** Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute – lessons to be learned. *J. Urol.*, 2006, 176, s. 161-166.

ZPRÁVY

VÝSTAVA ANATOMICKÝCH ILUSTRACÍ

Anatomické ilustrace, které pro výuku a učební texty zhotovili akad. malíř Ivan Helekal a Mgr. Jan Kacvinský z Anatomického ústavu I. lékařské fakulty UK, byly od 4. do 21. září vystaveny v Novoměstské radnici na Karlově náměstí. Současně byly vystaveny také ukázky z volné tvorby těchto výtvarníků, aby bylo možné porovnat oba jejich výtvarné projevy a zaznamenat, že anatomická ilustrace není jediným předmětem jejich zájmu. Cílem výstavy bylo představit vědeckou ilustraci jako obor výtvarného umění, který slouží k objasnění mluveného a tištěného slova a zároveň přináší estetický zážitek.

Pokud bychom se chtěli podívat na anatomickou ilustraci z hlediska její historie, musíme začít publikací *De Humani Corporis Fabrica*, kterou v Basilei v roce 1543 vydal Andreas Vesalius a kterou ilustroval Jan Stephanus Calcar, žák Tiziana. Velký zájem stále vzbuzují anatomické kresby Leonarda da Vinci (1452–1519). Vznikly dříve než ilustrace Vesaliovy anatomie, ale publikovány byly jen zčásti a mnohem později.

V Praze má anatomická ilustrace dlouhou tradici. Prvou ilustrovanou anatomickou příručku (*Somatotopia anthropologica*) vydal Christian Sebastian Zeidler v roce 1686. Pitevní atlas W. Staňka z roku 1840 ilustroval



Obr. 1. Profesor Miloš Grim, přednosta Anatomického ústavu I. LF UK (uprostřed) zahájil výstavu anatomických kreseb v Novoměstské radnici

František Bělopotocký. K nejstarší generaci anatomických ilustrátorů 20. století patří Josef Rejsek, technický a výtvarný spolupracovník prof. Jana Janošíka. Akademický malíř Emil Illing byl autorem většiny ilustrací v pěti dílech Weignerovy *Topografické anatomie*. Stanislav Macháček byl výtvarným spolupracovníkem profesora Borovanského. Akademický malíř Milan Med působil v Anatomickém ústavu jako ilustrátor a výtvarný spolupracovník prof. Borovanského a prof. Čiháka v letech 1960–1990.

Autoři vystaveného souboru anatomických ilustrací navazují na tuto tradici. Akademický malíř Ivan Helekal je absolventem Vysoké školy umělecko-průmyslové (ateliér monumentální malby – prof. Q. Fojtík). V Anatomickém ústavu působil v letech 1990–1994 a nyní opět od roku 1998. Je autorem výukových obrazů a anatomických ilustrací v řadě učebních textů, především v publikaci Čihák, R.: *Anatomie 3*. Praha 1997.

Ivan Helekal modeluje povrch a znázorňuje prostor pomocí americké retuše. Ohraničení prostorů je průhledné a cévy a nervy v nich leží v několika rovinách. Díky tomu je čtenář snadno veden složitými strukturami k pochopení jejich topografických vztahů. Ve volné tvorbě je I. Helekal zaměřen na figurální malbu převážně s antickou tematikou a s důrazem na dekorativní účinek barvy. Nezapře, že studoval monumentální malbu a že ovládá anatomii člověka.

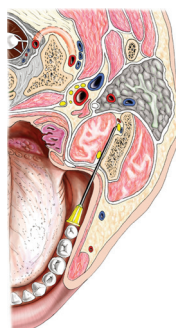
Mgr. Jan Kacvinský, absolvoval Pedagogickou fakultu UK (prof. J. Koratovský, prof. M. Polcar) a je vědeckým pracovníkem Anatomického ústavu od roku 1994. Je autorem anatomických kreseb a ilustrací v řadě odborných sdělení a učebnic. Jeho kresby jsou didaktické a technicky čisté. Ve volné tvorbě je zaměřen na stylizaci tvarů inspirovaných přírodou.

Anatomické ilustrace se těší značné popularitě. Mnoho jich vešlo ve všeobecnou známost a stalo se symbolem lékařských oborů. Řadu z nich použí-

la nakladatelství lékařské literatury jako svůj logotyp. Je tomu tak mimo jiné i proto, že informace tlumočená obrazem je názornější a určitější než text. Obraz je vnímán s větším zaujetím než mluvené slovo a fixace získaných informací je proto trvalejší. Není to překvapivé, uvážíme-li, že dvě třetiny všech aferentních axonů slouží zraku a že na vnímání a interpretaci pozorovaného objektu se podílí až 60 % mozkové kůry. Obsahová a výtvarná hodnota anatomické ilustrace je dána její věrností a srozumitelností i kreativitou autora, jeho technickými schopnostmi a nadáním.



Obr. 2. Část xpozice výstavy



Obr. 3. Jan Kacvinský – řez hlavou



Obr. 4. Ivan Helekal – anatomie hlavy pro stomatologii

Foto Karel Meister

Hodnotíme-li vědeckou ilustraci, je třeba rozlišovat mezi vědeckou a didaktickou ilustrací. Vědecká ilustrace je obvykle součástí odborného sdělení jako dokumentace předmětu bádání, jako prostředek jeho analytického rozboru, nebo jako objasnění koncepce a struktury. Naproti tomu didaktické anatomické obrazy jsou základem anatomických atlasů a učebnic a jejich cílem je přiblížit anatomické útvary a jejich vztahy. Vystavený soubor obsahoval oba typy ilustrací. Anatomické struktury jsou na nich prezentovány ve výtvarné zkratce, a to v daleko větším rozsahu, než tomu bylo dříve. Převažuje didaktický přístup, který potlačuje detail a zdůrazňuje funkci. Obraz není vytvářen pouze podle preparátu a starší obrazové předlohy, ale ve spolupráci malíře a autora také podle výkladu a pochopení funkce. Stoupl význam barvy, která vedle příslušnosti útvarů k orgánovým systémům, signalizuje také priority sdělení. Uplatňuje se výtvarný nápad a vyváženost mezi zjednodušením a skutečností. Tyto tendence představují dobré východisko pro další vývoj tohoto oboru a pro jeho budoucnost v době digitální fotografie a grafických počítačových programů.

prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc.
128 00 Praha 2, U Nemocnice 3
e-mail: milos.grim@lf1.cuni.cz

PŮVODNÍ PRÁCE

Laparoskopická radikální nefrektomie pro parenchymový tumor ledviny – soubor 150 pacientů

¹Eret V., ¹Hora M., ¹Klečka J., ¹Stránský P., ²Ferda J., ³Hes O., ¹Ürge T.

¹Urologická klinika LF UK a FN, Plzeň

²Radiodiagnostická klinika LF UK a FN, Plzeň

³Šiklův patologicko-anatomický ústav LF UK a FN, Plzeň

ABSTRAKT

Východisko. Minimálně invazivní chirurgie se používá k léčbě nádorů ledvin na Urologické klinice v Plzni od ledna 2003. V práci prezentujeme a shrnujeme výsledky laparoskopické radikální nefrektomie (LRN) souboru 150 pacientů.

Metody a výsledky. Od ledna 2003 do dubna 2007 bylo provedeno 150 LRN, 145 transperitoneálně a 5 retroperitoneálně. Operace byly prováděny 4 operátéry. Při levostranné LRN používáme 4 porty v romboickém uspořádání, při pravostranné LRN používáme 5. port k elevaci jater. Při retroperitoneoskopické LRN umísťujeme 4 porty. Renální cévy přerušujeme buď separovaně pomocí uzamykatelných klipů nebo endoGIA staplerem en bloc. Po uvolnění ledviny vkládáme preparát do sáčku, který extrahujeme větší střídavým řezem cestou rozšířené incize po 12 mm portu v podbřišku. V souboru bylo 73 pravostranných a 77 levostranných LRN. Průměrný věk byl $62,5 \pm 10,2$ (33,9–84,6) let. Operační čas byl 138 ± 44 (55–270) minut. Velikost tumoru ledviny byla na CT $54,3 \pm 15,1$ (29–101) mm. Délka hospitalizace po operaci byla $6,1 \pm 2,0$ (3–15) dny. Adrenaektomie byla provedena u 16 pacientů, cholecystektomie u 4 pacientů a appendektomie u 3 pacientů. Peroperační komplikace se objevily v 5 případech (3 %). Pooperační komplikace byly přítomny u 7 pacientů (5 %). Vlastní onkologické výsledky zatím ke krátké době sledování nemůžeme hodnotit.

Závěry. LRN se stala novým zlatým standardem při léčbě tumorů ledvin stádia T1 (do 7cm) a je významnou součástí léčby tumorů ledvin na našem pracovišti. Doporučujeme předoperačně provést bifázickou CT angiografii, která umožňuje přesné zobrazení počtu a topografie renálních cév. Dáváme přednost transperitoneálnímu přístupu, který nabízí větší pracovní prostor a lepší topografickou orientaci. Pacienti profitují z výhod miniinvazivity, především z rychlejšího návratu do běžného života. Nevýhodou je vyšší technická náročnost pro operátéra a vyšší cena výkonu ve srovnání s otevřenou operací.

Klíčová slova: nádor ledviny, miniinvazivní výkon, laparoskopie, nefrektomie.

ABSTRACT

Eret V., Hora M., Klečka J., Stránský P., Ferda J., Hes O., Ürge T.: Laparoscopic Radical Nephrectomy – The Cohort of 150 Patients

Background. Minimally invasive surgery has been performing in the treatment of renal cancer at the Department of Urology in Plzeň since January 2003. We want to present and evaluate our results of laparoscopic nephrectomy (LRN) in the cohort of 150 patients.

Methods and Results. In our institution, 150 LRNs were performed in the period between January 2003 and April 2007, 145 of them transperitoneally and 5 retroperitoneally. These 150 LRNs were completed by 4 different surgeons. We use four trocars in a rhombus disposition for left-sided LRN, we add fifth port for liver elevation for right-sided LRN. We place four ports for retroperitoneoscopic LRN. Renal vessels are sectioned either separately with lockable clips or with endoGIA stapler en bloc. After mobilization of the kidney, it is inserted into the endobag and extracted through the extended incision after the 12 mm port in lower abdomen using splitting incision. 73 right and 77 left LRN were performed in our patients cohort. The mean age of patients was 62.5 ± 10.2 (range 33.9–84.6) years. The mean operation time was 138 ± 44 (55–270) minutes. The mean size on CT was 54.3 ± 15.1 (29–101) mm. The mean hospitalization time was 6.1 ± 2 (3–15) days. Adrenalectomy was performed in 16 patients, cholecystectomy in 4 patients and appendectomy in 3 patients. Perioperative complications appeared in 5 cases (3 %). Postoperative complications appeared in 7 patients (5 %). We can not evaluate own oncological results because of short-time follow-up.

Conclusions: LRN has become a new gold standard in the treatment of kidney tumours T1 (to 7 cm) and it represents an important approach in the treatment of kidney tumours in our institution. We highly recommend preoperatively biphasic CT angiography because it shows the exact number and topography of renal vessels. We prefer transperitoneal approach because of the larger working space and better topographical orientation. Patients profit from advantages of miniinvasivity mainly due to the faster

return to the normal life. To the main disadvantages of this technique belong the higher technical demands on the operator and a higher prize of the procedure compared to the open operation.

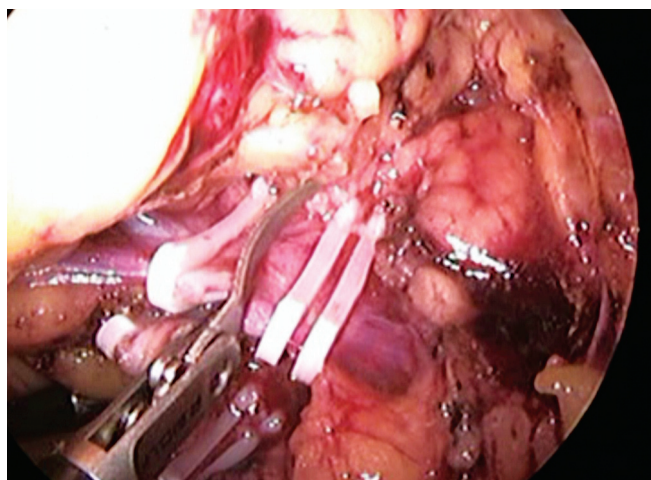
Key words: renal cancer, minimally invasive surgical procedure, laparoscopy, nephrectomy. *Er.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 758–762.

První laparoskopickou radikální nefrektomií (LRN) v České republice uskutečnil hostující prof. Clayman v rámci XII. výroční konference ČUS a SUS v dubnu 1998 (1), tj. o 8 let později, než byla provedena poprvé ve světě týměž chirurgem (2). Průkopníky retroperitoneoskopického přístupu při radikální laparoskopické nefrektomií byli Gaur et al., kteří v roce 1993 poprvé prezentovali balónkovou preparační techniku k přístupu do retroperitonea (3, 4). Na Urologické klinice v Plzni provádíme minimálně invazivní chirurgii nádorů ledvin od ledna 2003. Téměř všechny renální tumory Plzeňského kraje jsou léčeny na naší klinice. Díky tomuto faktu máme reprezentativní spektrum nádorů ledvin z pohledu stratifikace stadií. Dlouhodobé sledování pacientů po LRN již bylo publikováno a považováno z onkologického hlediska stejně efektivní jako otevřená radikální nefrektomie (5, 6). V článku prezentujeme a hodnotíme vlastní zkušenosti s LRN u souboru 150 pacientů.

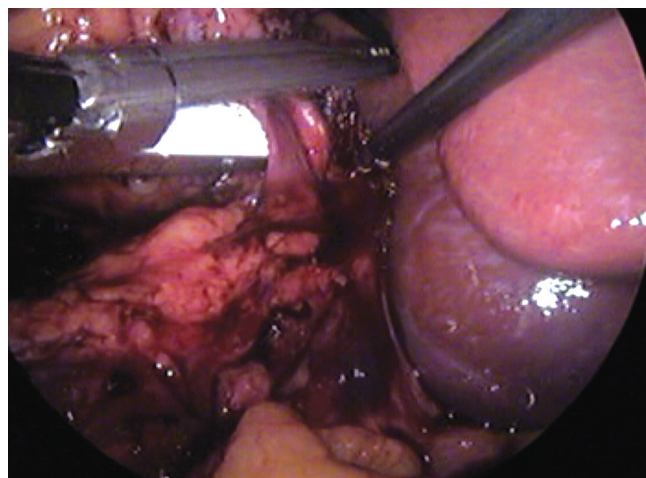
SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Celkem bylo v období od ledna 2003 do dubna 2007 provedeno 150 LRN, 145 transperitoneálně a 5 retroperitoneálně. Tento soubor pacientů byl odoperován 4 různými chirurgy. Nejzkušenější operátor (M. H.) provedl 93 výkonů (62 %), P. S. 32 výkonů (21 %),



Obr. 1. Přerušení pravé renální žíly s aplikovanými uzamykatelnými klipy (Hem-o-lok® Weck, velikost XL), pravá renální arterie je již přerušena (obrázek je získán z videozáznamu)

J. K. 22 výkonů (15 %) a lékař začínající s LRN 3 výkony (2 %). Při transperitoneální LRN používáme standardně 4 porty. V úrovni umbiliku laterálně od m. rectus abdominis zakládáme 10 mm videoport, 10 mm port po podžebří v linea medioclavicularis, 12 mm port do podbříšku a čtvrtý 5 mm port do ipsilaterální střední axilární čáry (1, 7). Při pravostranné LRN přidáváme pátý 5 mm

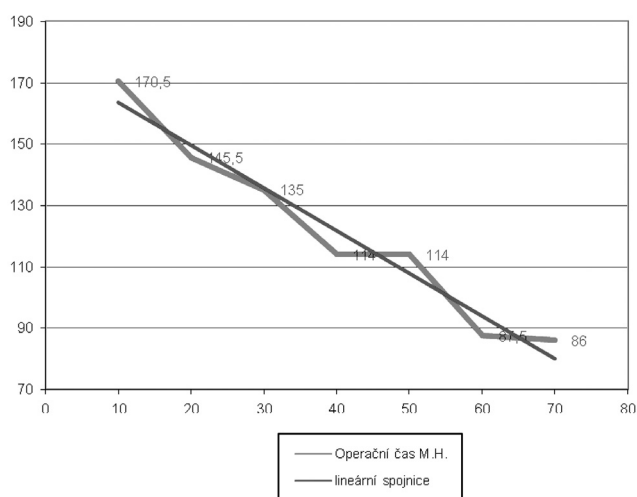


Obr. 2. Nasazování endoGIA stapleru na pravé renální cévy en bloc (obrázek je získán z videozáznamu)

port pod měčík, jím zavedený grasper fixovaný k bránici poté k elevaci jater (1, 7). Zadní peritoneum přerušujeme těsně laterokolicky a ne až v doporučené Toldtově linii, což umožní uvolnění colon ascendens či descendens směrem mediálním, poté následně otevíráme Gerotovu facii (1, 7). Zadní peritoneum přerušujeme v Toldtově linii až po přerušení cév při preparaci ledviny, takže na ventrální části ledviny zůstává přilehlé peritoneum (1, 7). Po preparaci ureteru používáme k přerušení ureteru bipolární diatermii řízenou počítačem (Ligasure®) a pahýl močovodu využíváme k trakci dolního pólu ledviny kraniálně, abychom měli dobrý přístup k renálnímu hilu (1, 7). Renální cévy jsou buď izolovaně klipovány pomocí uzamykatelných klipů Weck (Hem-o-lok®) (obr. 1) nebo přímo přerušeny s endoGIA stapler en bloc (obrázek 2.). Ledvina je uvolněna od okolí včetně capsula adiposa a Gerotovy facie za použití Ligasure®. Následně je preparát vložen do sáčku, který je extrahován nejčastěji cestou střídavého řezu rozšířenou incizí po 12 mm portu v podbříšku (1, 7).

VÝSLEDKY

V souboru bylo 73 (49 %) pravostranných a 77 (51 %) levostranných LRN u 91 (61 %) mužů a 59 (39 %) žen. Průměrný věk byl $62,5 \pm 10,2$ (rozmezí 33,9–84,6) let. Operační čas byl 138 ± 44 (55–270) minut. Nejzkušenější operátor provedl posledních 20 LRN s průměrným operačním časem pod 90 minut (graf 1). Velikost tumoru ledviny byla na CT $54,3 \pm 15,1$ (29–101) mm. Délka hospitalizace po operaci byla $6,1 \pm 2$ (3–15) dny. Relativně dlouhá doba hospitalizace má příčinu v systému péče, který nenutí ošetřující lékaře ke zkrácení doby hospitalizace, jak by to dovozoval vlastní zdravotní stav pacienta. Hmotnost preparátu byla $575,8 \pm 204,2$ g (195–1250). Krevní ztráta byla $91,8 \pm 141,5$ (0–1200) ml. U 125 (89 %) pacientů byla krevní ztráta ≤ 100 ml. Největší krevní ztráta byla 1200 ml u pacienta s trombocytopenií s transplantovanou ledvinou a renálním tumorem v nativní



Graf 1. Laparoskopická radikální nefrektomie operační čas v minutách – M. H.

Tab. 1. Srovnání operačních časů LRN, LRN s adrenalektomií, LRN s cholecystektomií a LRN s appendektomií

Typ operace	počet	průměrný operační čas (minut)
LRN	118	137,1
LRN s adrenalektomií	16	158,4
LRN s cholecystektomií	4	197,5
LRN s appendektomií	3	138,3

Tab. 2. Pooperační histologické vyšetření preparátů

Typ renálního karcinomu (RK)	počet	procento
světlobuněčný RK	122	81 %
papilární RK	9	6 %
chromofobní RK	4	2,5 %
sarkomatoidní RK	3	2 %
cystický multilokulární RK	1	1 %
smíšený epiteliální a stromální RK	1	1 %
onkocytom	7	4,5 %
urotelidiální karcinom ledvinové pávničky	3	2 %

levé ledvině. Příčinou byla technická chyba operátora při práci s endoGIA staplerem vedoucí ke krvácení z renální žíly. Jednalo se o třetího pacienta v naší sérii. Pooperační komplikace se objevily v 5 případech (3 %). Chybná manipulace se staplerem uvedená výše se podařila ošetřit pomocí klipů. Dvakrát došlo k perforaci bránice včetně pleury háčkem s incizním proudem při uvolňování ledviny na horním pólu délky 5 mm, což bylo ošetřeno intrakorporálním stehem. S Ligasure® již tato komplikace nehrozí, navíc v této lokalitě již neuvládáme incizní proud. Jedenkrát došlo při pravostranné retroperitoneální LRN při přestřihávání renální tepny k 3 mm velké perforaci renální žíly blízko dolní duté žíly, což se podařilo ošetřit nasazením endoGIA stapleru.

Jedenkrát došlo při preparaci tuhé tkáně dorsálně od renálního hilu k vytržení žíly z lumbálního svalu, žíla byla ošetřena bipolární koagulací. Pooperační komplikace byly přítomny u 7 pacientů (5 %). Tříkrát vznikl rozsáhlejší podkožní hematoma v bedru, nevyžadující žádné řešení. Tříkrát se vytvořil objemnější hematoma v lůžku po nefrektomii. Z toho jednou bylo nutné provést operační revizi po 12 hodinách s nálezem difuzního krvácení v oblasti hilu a v oblasti pravé nadledviny. V jednom případě se vyskytla smrtelná komplikace u 74leté polymorbidní pacientky, která měla kromě renálního karcinomu i totální prolaps dělohy. Podstoupila zároveň po LRN i vaginální hysterektomii, vagínou byl poté extrahován preparát a následovala zadní a přední poševní plastika. Následně byly nutné 4 operační revize pro krvácení, byla provedena splenektomie, adnexektomie, tamponáda rouškami a 18. pooperační den pacientka zemřela na pneumonii.

Adrenalektomie byla provedena u 16 (11,6 %) pacientů. Příčinou byly tumory lokalizované na horním pólu ledviny ve velmi blízkém kontaktu s nadledvinou v 10 případech, feochromocytom 1×, hyperplazie kůry nadledviny 3×, metastáza renálního karcinomu 1× a hematoma 1×. Cholecystektomie se provedla u 4 pacientů a appendektomie (střídavým řezem v podbřišku) u 3 pacientů (tab. 1).

Konverze byla nutná u 9 (6 %) pacientů, nejčastější příčinou bylo krvácení z renálního hilu 6×, anomálie renálního hilu 1×, příliš velký jaterní lalok 1×, adheze ledviny k okolí tkání při megaureteru způsobeném karcinomem prostaty 1× a příliš velký tumor ledviny pro bezpečné odstranění 1×. Pacienti, kteří podstoupili konverzi, nejsou zahrnuti do předchozí statistiky.

Histologické vyšetření preparátů ukazuje tabulka 2. Podle patologické TNM klasifikace renálního karcinomu bylo celkem 36× pT1a (26 %), 45× pT1b (33 %), 2× pT2 (1 %), 18× pT3a (14 %) a 35× pT3b (26 %). U 4 (11 %) pacientů s pT3b byl přítomen trombus v renální žíle.

Doba sledování pacientů byla $19,7 \pm 12,8$ měsíce (0–50,5).

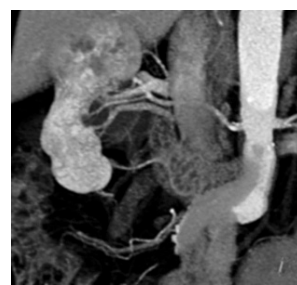
DISKUZE

V období od ledna 2003 do dubna 2007 bylo na Urologické klinice celkem provedeno 470 výkonů pro tumor ledviny. Otevřená nefrektomie byla provedena 161× (34,3 %), laparoskopická radikální nefrektomie 150× (31,9 %), zbytek výkonů představuje resekce otevřená 120× (25,5 %) či laparoskopická 39× (8,3 %). Laparoskopicky bylo celkem řešeno 40,2 % tumorů ledvin. Téměř všechny renální tumory Plzeňského kraje jsou léčeny na našem pracovišti. Díky tomuto faktu máme reprezentativní spektrum nádorů ledvin z pohledu stratifikace stadií. Z našeho pohledu je LRN považována za zlatý standard pro chirurgickou léčbu renálních tumorů T1–T2 (do 8–10 cm) (1, 7).

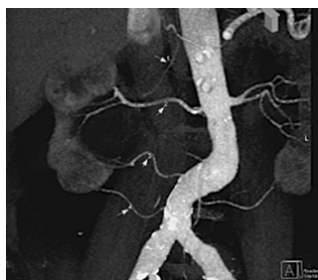
Dáváme přednost transperitoneálnímu přístupu, který umožňuje větší pracovní prostor a lepší anatomickou a topografickou orientaci. Retroperitoneální přístup provádíme pouze v několika případech, ve kterých je transperitoneální přístup nemožný, což na naší klinice představuje pouze 3 % pacientů indikovaných k miniinvazivnímu výkonu. Tento přístup volíme především u pacientů, kteří mají v anamnéze otevřenou nitrobřišní operaci. Výhodou tohoto přístupu je



Obr. 3. Dvoufázová CTA – 78letý pacient s tumorem horního pólu pravé ledviny pT1bN0M0 s objemnou parapelvicou cystou a 2 korovými cystami



Obr. 5. CTA – venózní fáze
Pravá ledvina je drenována 2 renálními žilami (stejný pacient jako na obrázku 3)



Obr. 4. Dvoufázová CTA- arteriální fáze
Pravá ledvina je zásobena 4 renálními tepnami (2 dolní pólové arterie, hlavní renální arterie zásobuje tumorózní expanzi, na jejím zásobení se podílí i horní pólová tepna). Dolní pólové tepny byly přerušeny Ligasure nástrojem. Hilové cévy přerušeny en bloc endoGIA staplerem 45 mm. Horní pólová tepna přerušena pomocí kovových klipů (stejný pacient jako na obrázku 3)



Obr. 6. Pohled na břicho na konci levostranné laparoskopické radikální nefrektomie

lepší přístup přímo k renální arterii, kterou přerušíme a poté teprve pohodlně preparujeme žílu (1, 7). Literatura srovnávající tyto dva přístupy neshledává žádné opravdové rozdíly ve vztahu k pacientově morbiditě a také žádné statisticky významné rozdíly (8). Výběr přístupu závisí na individuálních preferencích operátora, na jeho zkušenostech a úrovni komfortu vybraného přístupu (8). Ručně asistovanou laparoskopickou nefrektomií populární zejména v USA (9), laparoskopii bez použití kapnoperitonea a minilaparotomickou nefrektomií populární hlavně v Japonsku (10) na našem pracovišti neprovádíme.

Průměrná operační doba LRN má tendenci klesat s počtem výkonů a závisí na zkušenostech operátora (11). Nejzkušenější laparoskopický operátor (M. H.) mající dostatečné zkušenosti i s otevřenou nefrektomií provedl posledních 20 LRN s průměrným operačním časem pod 90 minut. Zatímco operátor s menší zkušeností s otevřenou nefrektomií měl operační časy kolem 2,5 hodiny. Při zahájení LRN jsou výhodou znalosti jak s otevřenou, tak s laparoskopií z jiných výkonů (11). Pod 100 minut se dostává operátor až po provedení více než 50 výkonů (11). LRN je technicky více náročná a dražší než otevřená radikální nefrektomie (1, 11).

Velmi přínosné pro operátora je předoperační bifázická CT angiografie (obr. 3, 4, 5), popř. MR angiografie. Výhodou vyšetření je přesné zobrazení počtu a topografie renálních cév včetně drobných aberantních cév (1, 12, 13). Operátorovi to umožňuje rychlejší, snadnější a bezpečnější preparaci renálních cév (1, 12, 13).

Onkologické výsledky na sériích čítajících několik set pacientů sledovaných po LRN poukazují, že z onkologické-

ho hlediska laparoskopická technika nefrektomie i přes částečnou manipulaci s ledvinou i s tumorem před ošetřením hilu výsledky nezhoršuje (5, 6). LRN u tumorů s klinickým stadiem T1-2 N0M0 je z onkologického hlediska ekvivalentní otevřené nefrektomii (5, 6). Krátká doba sledování naší sestavy zatím neumožňuje vlastní onkologické závěry.

ZÁVĚR

LRN se stala novým zlatým standardem při léčbě tumorů ledvin stádia T1 (do 7 cm) a je významnou součástí operativy na našem pracovišti, kde tvoří zhruba polovinu výkonů pro tumor ledviny (obr. 6). Je technicky náročnější a dražší než otevřená radikální nefrektomie. Doporučujeme předoperačně provést bifázickou CT angiografii, která umožňuje přesné zobrazení počtu a topografie renálních cév. Dáváme přednost transperitoneálnímu přístupu, který nabízí větší pracovní prostor a lepší topografickou orientaci. Pacienti profitují z výhod miniinvazivity, především z rychlejšího návratu do běžného života.

Zkratky

LRN – laparoskopická radikální nefrektomie
CT – počítačová tomografie
MR – magnetická rezonance
ČUS – Česká urologická společnost
SUS – Slovenská urologická společnost
RK – renální karcinom

LITERATURA

1. **Hora, M., Klečka, J., Hes, O., Ferda, J.:** Miniinvazivní laparoskopická či retroperitoneoskopická radikální nefrektomie pro parenchymový tumor. *Rozh. Chir.*, 2005, 84, s. 246-252.
2. **Clayman, R. V., Kavoussi, L. R., Soper, N. J.:** Laparoscopic nephrectomy: initial case report. *J. Urol.*, 1991, 146, s. 278-292.
3. **Abbou, C. C., Cicco, A., Gasman, A. et al.:** Retroperitoneal laparoscopic versus open radical nephrectomy. *J. Urol.*, 1999, 161, s. 1776-1780.
4. **Abreu, S. C., Kahouk, J. H., Steinbeck, A. P., Gill, I. S.:** Retroperitoneoscopic radical nephrectomy in a super-obese patients (body mass index 77 kg/m²). *Urology*, 2004, 63, s. 175viii-175ix.
5. **Permpongkosol, S., Chan, D. Y., Link, R. E. et al.:** Long-term survival analysis after laparoscopic radical nephrectomy. *J. Urol.*, 2005, 174, s. 1222-1225.
6. **Steinberg, A. P., Finelli, M. M., Abreu, S. C. et al.:** Laparoscopic radical nephrectomy for large (greater than 7 cm, T2) renal tumors. *J. Urol.*, 2004, 172, s. 2172-2176.
7. **Hora, M., Klečka, J.:** Možnosti laparoskopie a retroperitoneoskopie v léčbě parenchymových nádorů ledvin, část I- nefrektomie (Potencial of laparoscopy and retroperitoneoscopy in the treatment of renal parenchymal tumours, part I- nephrectomy). *Urol. Listy*, 2005, s. 29-34.
8. **Nambirajan, T., Jeschke, S., Al-Zahrani, H. et al.:** Prospective, randomized controlled study: Transperitoneal laparoscopic versus retroperitoneoscopic daroval nephrectomy. *Urology*, 2004, s. 919-924.
9. **Bhayani, S. B., Clayman, R. V., Sundaram, C. P. et al.:** Surgical treatment of renal neoplasia: evolving toward a laparoscopic standard of care. *Urology*, 2003, s. 821-826.
10. **Kihara, K., Ama, Y. K., Yano, M. et al.:** Portless endoscopic radical nephrectomy via a single minimum incision in 80 patients. *Int. J. Urol.*, 2004, s. 714-720.
11. **Hora, M., Klečka, J., Stránský, P. et al.:** Operační čas u laparoskopické nefrektomie. *Čes. Urol.*, 2006, 10, s. 51.
12. **Ferda, J., Hora, M., Hes, O. et al.:** Assessment of the kidney tumor vascular supply by two- phase MDCT- angiogramy. *Eur. J. Triol.*, 2007, (Epub ahead of print), PMID: 17324548 (PubMed – as supplied by publisher).
13. **Eret, V., Hora, M., Klečka, J., Ůrge, T.:** Laparoscopic radical nephrectomy: our experience. *European Urology Meetings*, 2006, 1, s. 11.
14. **Dunn, M. D., Portis, A. J., Shalhav, A. L. et al.:** Laparoscopic versus open radical nephrectomy: a 9-year experience. *J. Urol.*, 2000, 164, s. 1153-1159.
15. **Permpongkosol, S., Chan, D. Y., Link, R. E. et al.:** Long-term survival analysis after laparoscopic radical nephrectomy. *J. Urol.*, 2005, 174, s. 1222-1225.
16. **Permpongkosol, S., Chan, D. Y., Link, R. E. et al.:** Laparoscopic radical nephrectomy: long-term outcomes. *J. Endourol.*, 2005, 19, s. 628-633.
17. **Gill, I. S., Cherullo, E. E., Meraney, A. M. et al.:** Vaginal extraction of the intact specimen following laparoscopic radical nephrectomy. *J. Urol.*, 2002, 167, s. 238-244.
18. **Gill, I. S., Schweizer, D., Hobart, M. G. et al.:** Retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy: the Cleveland Clinic experience. *J. Urol.*, 2000, 163, s. 1665-1670.
19. **Janetschek, G., Bagheri, F., Abdelmaksoud, A. et al.:** Ligation of the renal vein during laparoscopic nephrectomy: an effective and reliable method to replace vascular staplers. *J. Urol.*, 2003, 170, s. 1295-1297.
20. **Savage, S. J., Gill, I. S.:** Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma in patient with level I renal vein tumor thrombus. *J. Urol.*, 2000, 163, s. 1243-1244.
21. **Seo, I. Y., Ono, Y., Yoshikawa, Y. et al.:** Early experience of laparoscopic radical nephrectomy for T3b renal cell carcinoma. *Int. J. Urol.*, 2004, 11, s. 778-781.
22. **Sundaram, C. P., Rehman, J., Landman, J., Oh, J.:** Hand assisted laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma with inferior vena caval thrombus. *J. Urol.*, 2002, 168, s. 176-179.
23. **Wille, A. H., Roigas, J., Deger, S. et al.:** Laparoscopic radical nephrectomy: techniques, results and oncological outcome in 125 consecutive cases. *Eur. Urol.*, 2004, 45, s. 483-489.
24. **Yip, S. K. H., Tan, Y. H., Cheng, C. et al.:** Routine vascular control using the Hem-o-Lok clip in laparoscopic nephrectomy: animal study and clinical application. *J. Endourol.*, 2004, 18, s. 77-81.
25. **Vordos, A. et al.:** Laparoscopic radical nephrectomy for T1 renal cancer: the gold standard? A comparison of laparoscopic vs open nephrectomy. *BJU Int.*, 2004, 93, s. 67-70.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 0021620819.

PŮVODNÍ PRÁCE

Mikrochirurgická subingvinální varikokélektomie u dětí a dospívajících

^{1,2}Kočvara R., ¹Sedláček J., ³Doležal J., ³Staněk Z., ^{1,2}Dítě Z., ^{1,2}Dvořáček J.

¹Urologická klinika I. LF UK a VFN, Praha

²Subkatedra dětské urologie IPVZ, Praha

³Urologické oddělení Nemocnice České Budějovice

ABSTRAKT

Východisko. Mikrochirurgická operace varikokély se stala zlatým standardem u dospělých mužů; u dětí a adolescentů jsou zprávy ojedinělé. Předkládáme naše zkušenosti s touto metodou se zaměřením na technické provedení operace, komplikace a na vývoj velikosti varlat v souvislosti s operací.

Metody a výsledky. Předmětem analýzy je 47 nemocných od 11 do 18 let (\bar{x} 15,4) operovaných pro varikokélu II.–III. stupně. Indikací k operaci bylo hypoplastické varle (vyjádřené indexem atrofie > 25 %), bolesti, velká varikokéla či preference rodičů. Vedle klinického vyšetření bylo provedeno ultrazvukové změření velikosti varlat, dopplerovské vyšetření, hormonální vyšetření včetně stimulačního gonadorelinového testu. K preparaci jsme použili lupové brýle a obligátně mikroskop k identifikaci arterie a její separaci od drobného sinu doprovázejících vén a k identifikaci lymfatických cév. Po operaci se vyskytly recidivy u tří nemocných ze 46 primárně operovaných (6 %). Index atrofie poklesl z \bar{x} 19,7 na 12,7 %, nezávisle na stádiu puberty v době operace. Atrofie varlete se nevyskytla. U jednoho nemocného (2,1 %) jsme zaznamenali střední hydrokélu, u jednoho nemocného (2,1 %) se vyvinula hypertrofie levého varlete.

Závěry. Mikrochirurgická subingvinální varikokélektomie je bezpečnou a účinnou metodou u dětí a adolescentů; mikroskopickou preparací lze dobře ochránit vnitřní spermatickou arterii i doprovodná lymfatika.

Klíčová slova: varikokéla, děti a adolescenti, mikrochirurgická varikokélektomie, subingvinální varikokélektomie.

ABSTRACT

Kočvara R., Sedláček J., Doležal J. et al.: Microsurgical Subinguinal Varicocelectomy in Children and Adolescents

Background. Microsurgical varicocele repair has become the gold standard in adults and only a few reports are available in children and adolescents. We present our experience with this method and concentrate on the technical performance, complications and development of testicular size.

Methods and Results. 47 patients aged 11 to 18 years (\bar{x} 15.4) underwent microsurgical subinguinal repair for varicocele grade II.–III. Operation was indicated because of hypoplastic testicle (expressed by the atrophy index > 25 %), pain, large varicocele or parents preference. The patients were examined clinically, by ultrasound including the Doppler study; hormonal examination was added using the gonadoreline stimulation test. Microscope has been used to identify the internal spermatic artery, to dissect the artery from the complex of small surrounding veins and to identify the lymphatic vessels. We found 3 recurrences in 46 patients (6 %) operated for primary varicocele. The atrophy index decreased from \bar{x} 19.7 to 12.7 %, without any association with pubertal stage. Atrophy of the testis was not found in any patient. Hydrocele was detected in one patient (2.1 %), and left testicular hypertrophy also in one patient (2.1 %).

Conclusions. Microsurgical subinguinal varicocelectomy is a safe and efficacious method in children and adolescents; using the microscopic dissection, the internal spermatic artery and accompanying lymphatic vessels are safely spared.

Key words: varicocele, children and adolescents, microsurgical varicocelectomy, subinguinal varicocelectomy. *Ko.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 763–766.

Varikokéla se vyskytuje u 10–19% adolescentů (1). Je považována za jednu z příčin infertily, prospektivní studie prokázaly možnost zlepšení fertility po operaci varikokély, jiné studie tento vztah zcela nepotvrdily (2). Podle výskytu varikokély u infertilních mužů (30–40 %) a podle incidence mužské infertily lze usuzovat, že kolem 20 % adolescentů s varikokélou bude mít problémy s fertilitou. Závažnost varikokély narůstá s délkou trvání varikokély.

Většina konvenčních operací varikokély je spojena s částečným či úplným přerušáním lymfatických cév varlete, které vede ke vzniku hydrokély u 3–40,4 % nemocných (3, 4). Lymfatické cévy varlete směřují do regionálních retroperitoneálních uzlin, aniž vytvářejí spojky s povrchním lymfatickým systémem genitálu. Přerušování lymfatických cév vede nejen k výskytu hydrokély, ale také ke vzniku hypertrofie varlete způsobené edémem varlete a k horším parametrům testikulární funkce (5, 6). Výrazný pokles hydrokél nastal po zavedení mikrochirurgického přístupu. Tento princip popularizoval Goldstein et al., kteří díky optickému zvětšení dosáhli nejen zachování arterie, ale i zachování lymfatických cév (7). Mikrochirurgická subingvinální varikokélektomie se stala zlatým standardem u dospělých nemocných, kteří jsou k operaci indikováni zejména z důvodů snížené fertility (8, 9).

Zprávy o použití mikrochirurgické subingvinální operace varikokély v dětském věku jsou spíše ojedinělé (10–13). V práci předkládáme naše zkušenosti a výsledky při použití této metody, dále jsme se zaměřili na technické provedení a na vývoj velikosti varlat u nemocných různého pubertálního věku.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

V letech 2004–2006 jsme provedli mikrochirurgickou subingvinální operaci varikokély u 53 dětí a dospívajících pro levostrannou varikokélou II.–III. stupně. Předmětem analýzy je 47 nemocných ve věku od 11 do 18 let (\bar{x} 15,4), ve stádiu puberty \bar{x} 4,0, u kterých jsme mohli provést jedno či více kontrolních vyšetření po operaci.

Hlavní indikací k operaci bylo menší levé varle, subjektivní potíže (bolesti), velká varikokéla, změny ve spermiogramu u starších adolescentů, či preference rodičů. Nemocní byli vyšetřeni a sledováni metodikou popsanou dříve (14). Vedle určení klinického stupně varikokély a stadia puberty podle Tannera (P1-5) byla stanovena velikost varlat klinicky a pomocí ultrazvuku. Vztah mezi velikostí obou varlat jsme určili pomocí indexu atrofie (15). Jako hypoplazii varlete jsme posuzovali menší varle s indexem atrofie více než 25 %, u pubertálního stadia P3-P5 bylo možné použít i kritérium rozdílu ve velikosti varlat vyšší než 2,0 cm³. Bylo vždy doplněno oboustranné vyšetření dopplerovskou ultrasonografií k potvrzení venózního refluxu do plexus pampiniformis – vleže i vstoje v klidu a při Valsalvově manévru. Dále jsme při vstupu vyšetřovali hodnoty LH a FSH – bazální a za 30 a 60 minut po podání 100 µg gonadorelinu. Jako referenční byly použity hodnoty podle Rogera et al. (16). U 13 chlapců, kteří dosáhli 17 let věku, byl před operací proveden spermogram.

Operační technika

Z malého řezu těsně před anulus ingvinalis externus byl vyeparován provazec semenný. Důraz byl kladen na podvázání veškerých doprovodných extrafunikulárních žil, které vstupovaly do ingvinálního kanálu. Provazec byl elevován mimo ránu a podložen

tak, aby nebyl pod tahem, který by mohl ovlivnit pulzaci arterie. Po otevření musculus cremaster byl lokalizován chámovod s doprovodnými cévami a po celou dobu další preparace přísně chráněn. Preparaci žil začínáme v místě, kde konvolut cév pulzuje, pokud pulzaci nevidíme, začínáme preparaci nejsilnější věny. V této první fázi používáme zvětšovací brýle (zvětšení 3,2×). Po uvolnění hlavních žil nastavíme operační mikroskop. Jím přesně identifikujeme arterii, drobné doprovodné věny, které téměř vždy tvoří sinus kolem arterie; jen výjimečně lze tuto fázi provést pomocí zvětšovací brýlí. Při preparaci pomáhá sledování drobných žilních spojek, které odhalují další drobné věny, navíc včasné přepálení spojek zbrání krvácení. Po izolaci arterie identifikujeme lymfatické cévy, které jsou sklovité, některé jemnější jsou doprovázeny drobnou serpentinovitou venulou. Rozložení vén je nepravidelné, proto je nutné postupovat pomalu ve stejné příčné rovině, často takto odhalíme další lymfatické cévy a další svazek dvou až tří vén, který je doprovázen další arterií (a. cremasterica externa). Všechny věny přetínáme, menší koagulujeme, větší podvazujeme. Na konci operace pečlivě procházíme znovu celý provazec, orientačně sešíváme m. cremaster a ránu po vrstvách. Výkon se provádí formou jedno až dvoudenní hospitalizace.

VÝSLEDKY

Při předoperačním stimulačním gonadorelinovém testu byly zjištěny průměrné bazální hodnoty FSH 4,1 a LH 3,8 IU, stimulované hodnoty FSH 8,3 a LH 20,3. U 21 nemocných bylo možné tyto hodnoty posoudit jako hyperreakci FSH či LH. U 4 ze 13 nemocných s vyšetřeným spermiogramem byla prokázána oligoastenozoospermie. Operace trvala od 55 do 185 min (\bar{x} 109 minut). Při operaci bylo nutno podvázat či přetnout od 12 do 28 žil. Během operace se žádné komplikace nevyskytly. V bezprostředním pooperačním období byl jeden chlapec revidován pátý den po operaci pro náhle vzniklé místní krvácení.

Nemocní byli sledováni od 3 do 24 měsíců (\bar{x} 8,5 měsíce). Srovnání vstupních a kontrolních parametrů je uvedeno v tabulce 1.

Tab. 1. Srovnání vstupních a kontrolních parametrů

	Vstupní vyšetření	Kontrolní vyšetření
věk	15,4 (11-18)	16,7 (12-19,5)
stadium puberty (P)	4,0	4,6
levé varle (cm ³)	8,7 (1,4-16,2)	10,9 (3,1-25,2)
pravé varle (cm ³)	10,8 (1,8-18,9)	12,6 (2,4-23,8)
index atrofie (%)	19,5	12,7
průsvit nejširší věny (mm)	3,1	1,9

Rozdíl ve velikosti obou varlat poklesl, podle vyjádření indexem atrofie, z 19,5 na 12,7 %. Tento rozdíl se nelišil u nemocných operovaných v časném stadiu puberty P I-III (23,7 vs. 15,1 %) od nemocných operovaných v pozdním stadiu puberty PIV-PV (18,1 vs. 11,8 %). Recidivu varikokély jsme zjistili u 3 ze 46 nemocných operovaných primárně (6 %), dále u jednoho reoperovaného nemocného. Recidiva

byla ošetřena u jednoho nemocného laparoskopicky, u dalších tří byl vzhledem k příznivému nálezu ve spermioqramu zatím zvolen konzervativní postup. U žádného nemocného jsme nezaznamenali vznik atrofie varlete. U jednoho nemocného (2,1 %) jsme zaznamenali střední hydrokél. U jednoho nemocného (2,1 %) se vyvinula po operaci hypertrofie levého varlete (s indexem atrofie – 29 %).

Spermioqram byl proveden po operaci u 13 nemocných. Ze 4 nemocných s předoperačním patologickým nálezem se u 2 spermioqram po operaci zcela normalizoval, u 1 přetrvává opakovaně obraz oligoasthenozoospermie, 1 chlapec vyšetřen dosud nebyl. Z dalších 9 nemocných byla u 1 nemocného opakovaně nalezena výrazná oligoasthenoteratozoospermie (2 miliony spermií s oj. pohybem na místě).

DISKUZE

Mikrochirurgická technika byla zavedena do operace varikokély za účelem prevence poškození vnitřní spermatické arterie a vzniku následné atrofie varlete (17, 18). Optické zvětšení usnadňuje izolaci drobných vén, které obkružují arterii, dále umožňuje identifikaci lymfatických cév, a tím brání vzniku hydrokély. Technika subingvinální mikrochirurgické varikokélektomie je považována za jednu z nejobtížnějších (19). Je to dáno větším počtem žil, které zde musí být přetnuty – u našich nemocných to bylo 12 až 28 žil. Dále u 95 % nemocných se na subingvinální úrovni vyskytuje sinus drobných vén, které obkružují arterii, zatímco na ingvinální úrovni je nalézán jen u cca 30 % nemocných (20). Arterie na této úrovni musí být zachována, jinak hrozí atrofie varlete. Ta je popisována v recentních studiích u 0,8 % mikrochirurgických operací u dospělých (21).

Při mikrochirurgické varikokélektomii Goldstein doporučil vyluxovat celé varle do operačního pole a podvázat gubernakulární a extrafunikulární žíly, pak postupně přetnout veškeré větve vyjma deferenciálních vén (7). Nám se osvědčilo začít operaci od počátku s optickým zvětšením lupových brýlí. Takto identifikujeme veškeré extrafunikulární větve, které vstupují do ingvinálního kanálu. Dosud jsme se nesetkali s nemocným, kde by příčinou recidivy byly gubernakulární větve, proto varle do rány neluxujeme a tyto větve nepodvazujeme. Po otevření provazce a určení místa první disekce používáme k další preparaci mikroskop. Ten umožňuje identifikaci i chabého tepu arterie a její rozlišení od drobných doprovodných vén. Pod mikroskopem následně identifikujeme lymfatické cévy a cévy chámovodu, které přísně šetříme. Při tomto postupu jsme zaznamenali průměrný operační čas 109 minut. Je to déle, než je popisováno ostatními autory (12, 13). Přičítáme to snaze bezpečně přerušit všechny drobné žíly kolem arterie, což bylo u některých nemocných velmi obtížné. Obtížná preparace vyžaduje maximální souhru operátora a asistenta na mikrochirurgické úrovni, tak aby i asistent mohl sledovat mikroskopický obraz.

Předběžné výsledky mikrochirurgické varikokélektomie u dětí publikovali téměř současně Minevich et al. a Lemack et al. v roce 1998 s mimořádně dobrými výsledky – bez recidiv, bez hydrokél a bez atrofií varlat (10, 11). Pintus et al. v roce 2001 popsal recidivu u 15 % nemocných (22), Silveri et al. u 2 % (12) a recentně Schiff et al. nezaznamenali žád-

nou recidivu, u 2 % nemocných popsali hydrokél při délce sledování 10,1 měsíců (13). My jsme recidivu zaznamenali u 3 ze 46 primárně ošetřených nemocných, tj. u 6 %.

Významným přínosem mikrochirurgické subingvinální operace varikokély bylo zachování lymfatických cév. To vedlo ke snížení výskytu hydrokél (7). Také my jsme ji detekovali jen u jednoho nemocného (2,1 %). S přerušením lymfatických cév souvisí i vznik hypertrofie varlete. Po lymfatica šetřící laparoskopické operaci jsme ji zjistili u 2,9 % (5, 23), nyní při subingvinální mikrochirurgické varikokélektomii jsme ji našli u jednoho nemocného (2,1 %), u Palomovy operace byla popsána u 44 % nemocných (24). Identifikaci lymfatických cév lze usnadnit pomocí barviva isosulfan blue (25).

Atrofie varlete byla popsána u dospělých u 0,8 % operací (21). Při použití zvětšovací brýlí bylo popsáno poškození spermatické arterie u 13 % subingvinálních operací a u 6 % ingvinálních operací, navíc arterie nebyla identifikována u 4, resp. 2 % (26). U dětí dosud nebyla atrofie varlete po mikrochirurgické varikokélektomii popsána, ani my jsme její porušení v našem souboru nezaznamenali, při použití mikroskopu jsme ji vždy bezpečně identifikovali.

Jako alternativu subingvinální mikrochirurgické varikokélektomie je třeba v současné době jmenovat lymfatica šetřící modifikaci Palomovy operace s pomocí barviva isosulfan blue (27), dále lymfatica šetřící laparoskopickou varikokélektomii, kde se k identifikaci arterie a lymfatických cév využívá laparoskopického zvětšení. U této metody jsme dosáhli shodných výsledků ve výskytu pooperačních recidiv, hydrokél a hypertrofií varlete jako u současného souboru se subingvinální mikrochirurgickou operací (23).

ZÁVĚR

Mikrochirurgická subingvinální varikokélektomie je bezpečnou a účinnou metodou operace varikokély v dětském a adolescentním věku. Je spojena s nízkým výskytem recidiv. Mikroskopický obraz zaručuje bezpečnou identifikaci vnitřní spermatické arterie a lymfatických cév, což vede k vyloučení vzniku atrofie varlete a k minimalizaci vzniku hydrokély a hypertrofie varlete. Dle našich zkušeností je spojena s obtížnější preparací a s delším operačním časem.

LITERATURA

1. **Öster, J.:** Varicocele in children and adolescents: an investigation of the incidence among Danish school children. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 1971, 5, s. 27-32.
2. **Hargreave, T., Ghosh, C.:** Varicocele: does treatment promote male fertility? *Urology A*, 1998, 37, s. 258-264.
3. **Szabo, R., Kessler, R.:** Hydrocele following internal spermatic vein ligation: a retrospective study and review of the literature. *J. Urol.*, 1984, 132, s. 924-925.
4. **Richter, F., Stock, J. A., LaSalle, M. et al.:** Management of prepubertal varicoceles – results of questionnaire study among pediatric urologists and urologists with infertility training. *Urology*, 2001, 58, s. 98-102.
5. **Kočvara, R., Doležal, J., Hampl, R. et al.:** Division of lymphatic vessels at varicolectomy leads to testicular oedema and decline in testicular function according to the LH-RH analogue stimulation test. *Eur. Urol.*, 2003, 43, s. 430-435.

6. **Cayan, S., Kadioglu, T. C., Tefekli A. et al.:** Comparison of results and complications of high ligation surgery and microsurgical high varicocelectomy in the treatment of varicocele. *Urology* 2000, 55, s. 750-754.
7. **Goldstein, M., Gilbert, B. R., Dicker, A. P. et al.:** Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: An artery and lymphatic sparing technique. *J. Urol.*, 1992, 148, s. 1808-1811.
8. **Pacík, D., Turjanica, M.:** Výsledky mikrochirurgické varikokélektomie (soubor 97 pacientů). *Čes. Urol.*, 2001, 5, s. 44-46.
9. **Kočárek, J., Köhler, O., Režnar, P. et al.:** Mikrovarikokélektomie – moderní léčba varikokély. *Urol. pro Praxi*, 2005, 6, s. 47-49.
10. **Minevich, E., Wacksman, J., Lewis, A.G., Sheldon, C.A.:** Inguinal microsurgical varicocelectomy in the adolescent: technique and preliminary results. *J. Urol.*, 1998, 159, s. 1022-1024.
11. **Lemack, G. E., Uzzo, R. G., Peter, N. et al.:** Microsurgical repair of the adolescent varicocele. *J. Urol.*, 1998, 160, s. 179-181.
12. **Silveri, M., Adoriso, O., Pane, A. et al.:** Subinguinal microsurgical ligation. Its effectiveness in pediatric and adolescent varicocele. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 2003, 37, s. 53-54.
13. **Schiff, J., Kelly, C., Goldstein, M. et al.:** Managing varicoceles in children: results with microsurgical varicocelectomy. *BJU Int.*, 2005, 95, s. 399-402.
14. **Kočvara, R., Novák, K., Doležal, J. et al.:** Klinické a hormonální nálezy u dětí a dospívajících s varikokélou. *Čes. Urol.*, 2000, 4, 1, s. 27-31.
15. **Paduch, D. A., Niedzielski, J.:** Repair versus observation in adolescent varicocele: a prospective study. *J. Urol.*, 1997, 158, s. 1128-1132.
16. **Roger, M., Lahlou, Najiba, Lindner, Diana, Chaussain, J. L.:** Gonadotropin-Releasing Hormone Testing in Pediatrics. In *Functional endocrinologic diagnostics in children and adolescents*, 1. vyd., ed. Ranke M. B., Mannheim, J und J. Verlag, 1992, s. 229-247.
17. **Silber, S. J.:** Microsurgical aspects of varicocele. *Fertil. Steril.*, 1979, 31, s. 230-232.
18. **Marmar, J. L., DeBenedictis, T. J., Praiss, D.:** The management of varicoceles by microdissection of the spermatic cord at the external inguinal ring. *Fertil. Steril.*, 1985, 43, s. 583-588.
19. **Goldstein, M.:** Surgical management of male infertility and other scrotal disorders. In: *Campbell's Urology*, 8. vydání, sv. 2, editor - Walsh, P.C., Retik, A.B., Vaughan, E.D., Jr., Wein, A.J., Philadelphia, Saunders, 2002, s. 1532-1587.
20. **Hopps, C. V., Lemer, M. L., Schlegel, P. N., Goldstein, M.:** Intraoperative varicocele anatomy: a microscopic study of the inguinal versus subinguinal approach. *J. Urol.*, 2003, 170, 2366.
21. **Chan, P. T. K., Wright, E. J., Goldstein, M.:** Incidence and postoperative outcomes of accidental ligation of the testicular artery during microsurgical varicocelectomy. *J. Urol.*, 2005, 178, s. 482-484.
22. **Pintus, C., Matas, M. J. R., Manzoni, C. et al.:** Varicocele in pediatric patients: comparative assessment of different therapeutic approaches. *Urology*, 2001, 57, s. 154-157.
23. **Kočvara, R., Dvořáček, J., Sedláček, J. et al.:** Lymphatic sparing laparoscopic varicocelectomy: a microsurgical repair. *J. Urol.*, 2005, 173, s. 1751-1754.
24. **Gershbein, A. B., Horowitz, M., Glassberg, K. I.:** The adolescent varicocele I: Left testicular hypertrophy following varicocelectomy. *J. Urol.*, 1999, 162, s. 1447-1449.
25. **Schwentner, C., Oswald, J., Lunacek, A. et al.:** Optimizing the outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy using isosulfan blue: a prospective randomized trial. *J. Urol.*, 2006, 175, s. 1049-1052.
26. **Gontero, P., Pretti, G., Fontana, F. et al.:** Inguinal versus subinguinal varicocele vein ligation using magnifying loupe under local anesthesia: which technique is preferable in clinical practice? *Urology*, 2005, 66, s. 1075-1079.
27. **Riccabona, M., Oswald, J., Koen, M. et al.:** Optimizing the operative treatment of boy with varicocele: sequential comparison of 4 techniques. *J. Urol.*, 2003, 169, s. 666-668.

Studie provedena za podpory grantu IGA MZ ČR NR 8817-4.

MHC peptidy v interakci s dendritickými buňkami

T-buňky dohlížejí na antigen-prezentující buňky (DCs) migraci v síti DC a kontakt s nimi udržují i několik hodin po setkání s vysoce potentními komplexy peptidů a MHC, což vede k T-buněčné aktivaci. Účinek nízko potentních pMHC komplexů na T-buňkách *in vivo* je neznámý. Autoři hodnotí T-buněčné odpovědi *in vivo* na

vysoce, středně a nízko potentní pMHC komplexy. Zjistili, že bez ohledu na potenci tyto komplexy indukují upregulaci CD65, anergii a retenci T-buněk v lymfatických uzlinách. Nicméně, pouze vysoce potentní pMHC komplexy exprimované dendritickými buňkami DC indukovaly kalcium-dependentní zpomalení T-buněk a kalcineurinovou anergii. Méně potentní pMHC komplexy na místo toho indukovaly T-buněčnou anergii odlišným bioche-

mickým procesem, který nepoškozoval T-buněčnou dynamiku.

Literatura:

Dimitris Skokos et al.: Peptide-MHC potency governs dynamic interactions between T cells and dendritic cells in lymph nodes. *Nature Immunology*, 2007, 8, s. 835-844.

P. Barták

PŮVODNÍ PRÁCE

Karcinom penisu*Novák J., Bárta J., Klézl P.
Urologické oddělení FN Na Bulovce, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Karcinom penisu je relativně řídké se vyskytující onemocnění. Z tohoto důvodu jsou zkušenosti s jeho diagnostikou a léčbou poměrně malé a výsledky léčby neuspokojivé. Cílem práce je vyhodnotit léčbu velkého souboru nemocných a stanovit správné diagnostické a léčebné postupy.

Metody a výsledky. V letech 1981–2006 bylo na Urologické klinice I. LF UK Praha, na urologickém oddělení KUNZ Ústí nad Labem a FN Na Bulovce Praha ošetřeno 286 nemocných s karcinomem penisu. Průměrný věk nemocných byl 55 let. Etiologicky byla přítomna v 93 % fimóza. Histologicky jsme našli v 91 % spinocelulární karcinom. U 108 nemocných jsme provedli záchovný operační postup. Zdůrazňujeme zavedení intersticiální brachyterapie pomocí Ir 192 do léčení karcinomu penisu jako prioritu a jedinečnost v České republice. Provedli jsme 106 inguinálních lymfadenektomií, z toho 41 modifikovaných. U nemocných s pozitivními uzlinami jsme neoadjuvantně i adjuvantně podali systémovou chemoterapii. Ojediněle jsme adjuvantně indikovali i aktinoterapii. Komplikace peroperační a pooperační byly minimální. Z daného souboru přežívá 79,7% nemocných, z toho 39,8 % více než 10 let.

Závěry. Vzhledem k tomu, že se jedná o řídké se vyskytující onemocnění, zdůrazňujeme koncentraci těchto nemocných na jedno pracoviště, kde bude zajištěna komplexní diagnostická a léčebná komplexní péče.

Klíčová slova: karcinom penisu, fimóza, spinocelulární karcinom, intersticiální brachyterapie, inguinální lymfadenektomie, chemoterapie, aktinoterapie.

ABSTRACT

Novák J., Bárta J., Klézl P.: Carcinoma of the Penis

Background. Experience with diagnosis and results of the treatment cancer of the penis are comparatively sparse. We present our experience and treatment results of patients with this diagnosis.

Methods and Results. The group of 286 patients were diagnosed and treated between 1981–2006 at the First Medical School, Charles University, Prague, Department of Urology, District Hospital Ústí nad Labem, and University Hospital Na Bulovce, Department of Urology, Prague. Average age of the patients was 55 year. In 93% of cases the disease originated from an untreated phimosis. Squamous cell cancer was found in 91% of the biopsies. Organ preserving surgery was done in 108 patients. Interstitial brachytherapy Ir 192 was first used as organ preserving treatment modality for patients with SCC in Czech Republic. 106 inguinal lymphadenectomies were performed, in 41 cases in a modified form. For the patients with positive lymph nodes, chemotherapy as neoadjuvant or adjuvant treatment approach was indicated. Actinotherapy was indicated minimally. Treatment complications intra- or postoperative were minimal. From our cohort 79.7 % patients survived, 39.8 % of them survived more than 10 years.

Conclusions. We recommended concentrating patients with this relatively rare disease to the special department with complete diagnostic and treatment care.

Key words: cancer of the penis, phimosis-squamous cell cancer, interstitial brachytherapy, inguinal lymphadenectomy, chemotherapy, actinotherapy. *No.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 767–770.

Karcinom penisu je relativně řídké se vyskytující onemocnění. V USA se četnost vyskytuje kolem 0,2 % všech nádorů a 0,1 % úmrtí na toto onemocnění. V roce 2006 bylo v USA diagnostikováno 1530 nových případů a z toho

280 zemřelo (1). Daleko častější výskyt je v některých oblastech Afriky, Jižní Ameriky a jižní Asie, kde počet dosahuje až 10–20% ze všech nádorových onemocnění. V České republice patří toto onemocnění rovněž mezi velmi řídké se vysky-

*Věnováno doc. MUDr. R. Petříkovi, CSc., emeritnímu přednostovi Urologické kliniky I. LF UK v Praze k jeho životnímu jubileu

tující onemocnění. Podle Národního onkologického registru v roce 2000 bylo v České republice hlášeno 69 nových onemocnění a incidence tak dosáhla 1,4/100 000 mužů. Mortalita činila ve stejném roce 0,5/100 000 mužů (2).

Karcinom penisu je onemocnění postihující muže především ve středním a vyšším věku, ale nejsou výjimkou ani mladší jedinci. Bohužel nemocní, patrně ze studu či obavy ze ztráty orgánu, přicházejí dosti často pozdě a nález bývá lokálně velmi pokročilý (3).

Nejčastější příčinou tohoto onemocnění je neléčená fimóza. U Židů, u kterých se provádí cirkumcize krátce po narození, nebyl dosud popsán žádný případ vzniku karcinomu penisu. Nádor se projevuje nejčastěji slizničními změnami na glans penis (zarudnutí, deskvamace, svědění), které se později mění v květákovitý růst se sekundárním rozpadem a bakteriální kontaminací. V důsledku tohoto nádoru často velmi odporně zapáchá. Invazivní nádorový růst vede postupně k destrukci celého penisu. Metastázování je především lymfatickou cestou do oblasti povrchových a hlubokých tříselných uzlin a dále do uzlin pánevních. Hematogenní rozsev je možný, ale je velmi raritní (3).

Pro určení správného léčebného postupu je nutný dokonalý staging onemocnění. Využíváme TNM klasifikace (2, 3).

Základem léčby jsou chirurgické postupy, kdy převažují v různém rozsahu amputační operace. V posledním desetiletí jsou jejich nedílnou součástí zachovné, tj. orgán šetřící, operace. Jako první v České republice jsme zavedli aplikaci intersticiální brachyterapie pomocí Ir 192 do léčby karcinomu penisu jako zachovný léčebný postup. U tohoto řídkce se vyskytujícího onemocnění je velmi důležitý individuální přístup k léčebné strategii a spolupráce nemocného. V případě parciálních amputací penisu musí být vedoucí podmínkou, aby vzniklý pahýl umožňoval nemocnému mikci ve stoje a dokonce v některých případech i možnost sexuálního styku (3–6).

Nejnáročnějším, ale současně nejdůležitějším úkolem je správné vyhodnocení stavu regionálních lymfatických uzlin. V současné době je doporučena jednoznačně invazivní vyšetřovací taktika u klinicky němých, tj. nepalpovatelných uzlin. Využíváme sentinelovou biopsii s pomocí lymfoscintigrafie a patentní modří (7, 8, 12). Rozsah postižení regionálních lymfatických uzlin má velký význam pro prognózu nemoci (11). Dle zjištěného rozsahu infiltrace tříselných uzlin provádíme modifikovanou nebo radikální lymfadenektomii, někdy i ilioinguinální lymfadenektomii. V oblasti adjuvantní léčby se využívá jak aktinoterapie, tak i systémová chemoterapie. U některých pokročilých lokálních nálezů lze využít obou těchto možností i neoadjuvantně (9, 10).

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

V letech 1981 až 2006 byl na Urologické klinice 1. LF UK v Praze, Urologickém oddělení KÚNZ Ústí nad Labem a Fakultní nemocnici na Bulovce vytvořen soubor 286 nemocných s karcinomem penisu. Do našeho referenčního centra byli odesíláni nemocní i z celé tehdejší Československé republiky. Nejmladšímu nemocnému bylo 18 let a nejstaršímu 82 let. Průměrný věk nemocných byl 55 let. Jako příčinu vzniku nemoci jsme prokázali v 93 % neléčenou fimózu. U některých nemocných šlo dokonce o kongenitální

fimózu, se kterou přišli teprve v době objevení se nádorových změn. Zajímavý je vznik nádoru penisu u nemocných po cirkumcizi, která byla provedena u nemocných, kteří měli dlouholetou neléčenou fimózu.

Všichni nemocní byli vyšetřeni klinicky a laboratorně. Ultrasonograficky jsme vyšetřili orgány dutiny břišní. Všem jsme provedli skiografické vyšetření plic. Pro stanovení lokálního rozsahu postižení jsme používali ultrasonografické vyšetření. U některých nemocných, u kterých jsme plánovali provedení parciální amputace penisu, jsme prováděli kavernoziografii za účelem zjištění stupně infiltrace kavernózních těles. Používali jsme intrakavernózní aplikace jodových kontrastních látek. U některých nemocných jsme provedli vyšetření nukleární magnetickou rezonancí. Pro stanovení stupně postižení regionálních a juxtaregionálních uzlin jsme indikovali vyšetření pomocí počítačové tomografie a nukleární magnetické rezonance. Tabulka 1 ukazuje rozložení souboru nemocných podle T-stadia.

Tab. 1. Rozložení souboru nemocných podle T-stadia

Soubor nemocných	n
Tis	44
T1	64
T2	100
T3	52
T4	26

Na základě zhodnocení lokálního i celkového stavu jsme nemocné indikovali k léčbě.

V tabulce 2 je přehled typů provedených operací.

Tab. 2. Přehled operací

Typ operace	n
radikální amputace	78
parciální amputace	63
maskulinizace	7
zachovné operace (excize, cirkumcize)	108
kryodestrukce, laserdestrukce	
intersticiální brachyterapie Ir 192	21

Všem nemocným, kteří byli indikováni k zachovnému operačnímu postupu, jsme nejprve provedli cirkumcizi z důvodu odstranění možné příčiny nemoci, lepšího pooperačního hojení a lepšího monitoringu onemocnění. Po provedené operaci jsme odebranou tkáň odeslali k histologickému vyšetření. Tabulka 3 uvádí histologické nálezy.

U nemocných se spinocelulárním karcinomem byl vyhodnocen i nádorový grading (tab. 4).

Nemocné jsme dále vyšetřovali za účelem průkazu metastatického postižení regionálních lymfatických uzlin (tab. 5).

Tab. 3. Histologické nálezy

Histologické nálezy	n
spinocelulární karcinom	277
verukózní karcinom	6
sarkomy (2x melanosarkom, 1x fibrosarkom)	3

Tab. 4. Nádorový grading

	n
G1	122
G2	65
G3	99

Tab. 5. Postižení regionálních lymfatických uzlin

Uzlinové stadium	n
N0	180
N1	15
N2	84
N3	7

Na základě vyhodnocení N stadia jsme nemocné indikovali k provedení inguinální lymfadenektomie. Operovali jsme z parainguinálního přístupu, přičemž u radikální operace byly uzliny odstraněny ze všech 4 Daselerových kvadrantů (3). U nemocných, u kterých byla provedena modifikovaná inguinální lymfadenektomie, jsme operovali vždy pouze v 1. a 2. Daselerově kvadrantu (3). Intraoperačně jsme vždy dbali na pečlivou lymfostázu, operační pole jsme vyplachovali hypotonickým roztokem a antibiotikem. Všem nemocným byl zaveden Redonův drain, který jsme odstraňovali až v momentě, kdy přestala být sekrece. Všichni nemocní byli zajištěni nízkomolekulárními antikoagulancii (3).

Tabulka 6 uvádí přehled provedených operací.

Tab. 6. Přehled provedených operací

Operace regionálních lymfatických uzlin	n
radikální inguinální lymfadenektomie	58
modifikovaná inguinální lymfadenektomie	61
ilioinguinální lymfadenektomie	7

Nemocné s pozitivními inguinálními uzlinami jsme indikovali k podání systémové chemoterapie. Neoadjuvantně jsme podávali kombinaci PIC (paclitaxel, ifosfamide a cisplatinum) vždy 4 cykly a po té byl nemocný operován. Adjuvantně jsme podávali kombinaci VMC (vincristin, methotrexate a cisplatinum) vždy 4 cykly. Tolerance chemoterapie byla vždy velmi dobrá (9, 10). Toxicita grade 3–4 byla pouze u jednoho nemocného u kombinace PIC. Z celého souboru nemocných bylo k adjuvantní léčbě zářením indikováno pouze 6 nemocných po ne zcela radikální operaci. Neoadjuvantní léčbu zářením v daném souboru nemocných jsme neindikovali.

VÝSLEDKY

Všichni nemocní byli a jsou po operaci pravidelně sledováni v onkologické poradně.

Pooperační komplikace po provedení amputačních operací byly minimální. Tabulka 7 ukazuje přehled komplikací po operaci primárního nádoru a tabulka 8 komplikace po provedené inguinální lymfadenektomii.

Tab. 7. Přehled komplikací po operaci primárního nádoru

Komplikace po operaci primárního nádoru	n
stenóza perineální uretostomie	2
absces	4
dehiscence kožní futury	2

Tab. 8. Komplikace po provedené inguinální lymfadenektomii

Komplikace	n
lymforea	7
lymfedém DK	3
dehiscence kožní sutury	4
lokální recidiva	5

Všechny tyto komplikace byly postupně zvládnuty, pouze nemocní s lokální recidivou dále progredovali a posléze zemřeli. Z prezentovaného souboru přežívá 228 nemocných, z toho 112 více než 10 let. Zemřelo 44 nemocných a osud 14 nemocných se nepodařilo zjistit (tab. 9).

Tab. 9. Přežití z prezentovaného souboru

Přežití	n
přežívá	228 nemocných (79,7 %)
z toho více než 10 let	112 nemocných (39,8 %)
zemřelo	44 nemocných (19,3 %)
nezjištěno	14 nemocných (4,9 %)

DISKUZE

Karcinom penisu je relativně řídké onemocnění. Z tohoto důvodu jsou zkušenosti s jeho léčbou velmi malé a často léčba je spíše empirická. Ošetření primárního nádoru obvykle nečiní obtíže a záleží na zkušenosti operátora. Kausálním problémem v léčbě karcinomu penisu je ale postižení regionálních lymfatických uzlin. Na základě literárních údajů lze zjistit, že nemocní s karcinomem penisu T1 G1 mají malé riziko vzniku lymfatických metastáz a z toho důvodu dle EAU Guidelines lze tyto nemocné pouze sledovat (6). Naumann et al. provedli retrospektivní studii u 37 nemocných s karcinomem penisu a porovnali metastatické riziko u T1 a T2 stadií. Grading G1 byl u 19 % nemocných, G2 u 70 % nemocných a G3 u 11 % nemocných. Pozitivní uzlinový nález byl nalezen u 38 % nemocných stadia T1 a u 38 % nemocných stadia T2. Bylo zjištěno, že žádný G1 nádor neměl pozitivní uzlinový nález, ale naopak všechny nádory G3 měly pozitivní uzlinový nález nezávisle na stadiu T. Z toho vyplývá, že nádorový grading má daleko významnější vliv na nádorovou progresi než T stadium. Dokazuje to rovněž, že včasná inguinální lymfadenektomie má význam-

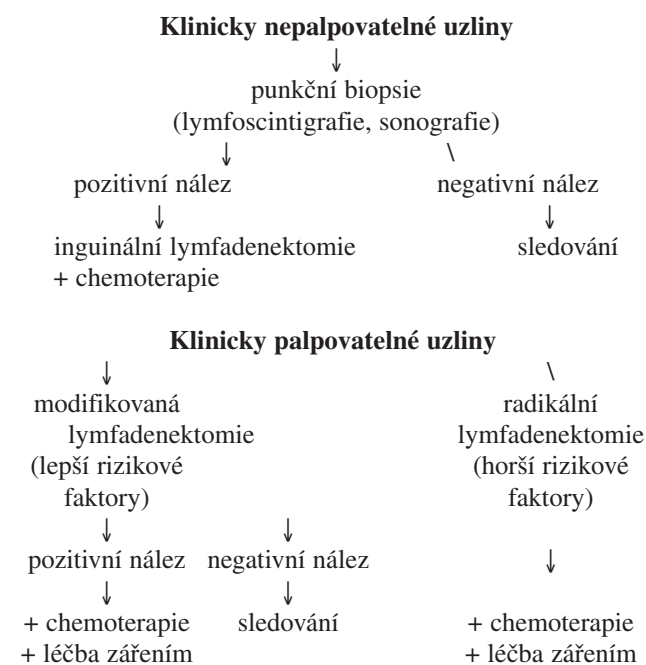
nou roli v prognóze nemocných s karcinomem penisu u nádorů T1G2 a T1G3 (7).

Tabulka 10 uvádí rizikové faktory karcinomu penisu.

Tab. 10. Rizikové faktory karcinomu penisu

Rizikové faktory
vertikální růst nádoru
vyšší nádorový grading
vyšší počet postižených regionálních uzlin
vzdálené metastázy

Na základě zkušeností s léčbou karcinomu penisu lze pro diagnostiku a léčbu regionálních lymfatických uzlin doporučit následujícím algoritmus:



V literatuře je málo dat udávajících význam chemoterapie a actinoterapie v léčbě karcinomu penisu. Pizzocaro et al. porovnali neoadjuvantní chemoterapii a neoadjuvantní aktinoterapii u 20 nemocných s fixovaným inguinálním uzlinovým paktem. Ve skupině nemocných léčených zářením pouze 1 byl následně úspěšně operován, ostatní progredovali a zemřeli během 3 let. V druhé skupině léčené neoadjuvantně chemoterapií 9 nemocných podstoupilo úspěšnou inguinální lymfadenektomii a z toho 5 mělo pětiletý beznádorový interval (9). Na konferenci AUA 2006 v Atlantě byla zdůrazněna významná role neoadjuvantní chemoterapie před ilioinguinální lymfadenektomií u nemocných stadia Tx N2-3 M0. Čtyři kúry PIC režimu (paclitaxel, ifosfamid a cisplatin) před lymfadenektomií jsou velmi efektivní u větších uzlinových postižení (10).

ZÁVĚR

Karcinom penisu je poměrně řídké se vyskytující onemocnění v Evropě a Severní Americe. Naproti tomu v oblastech Afriky, Jižní Ameriky a jižní Asie je toto onemocnění daleko

častější. Nemocní ze strachu přicházejí poměrně pozdě a často s pokročilými nálezy.

Etiologicky jednoznačně převažuje neléčená fimóza. U méně pokročilých nádorů a s lepšími prognostickými rizikovými faktory dnes jednoznačně doporučujeme orgán šetřící operační postupy včetně možnosti intersticiální brachyterapie. Současně s léčbou primárního nádoru je nutné vyšetřit bezprostředně i regionální lymfatické uzliny. Právě včasné rozpoznání nádorových uzlinových metastáz a jejich odstranění významně zlepšuje životní prognózu nemocných.

Vzhledem k těmto popsáním zkušenostem je vhodné, aby nemocní s tímto onemocněním byli koncentrováni k diagnostice a léčbě na jedno oddělení, které bude odborně i materiálně vybaveno tak, aby mohla nemocným být poskytnuta léčba na nejmodernější a recentní úrovni.

Zkratky

PIC – paclitaxel, ifosfamide a cisplatinum

VMC – vincristin, methotrexate a cisplatinum

LITERATURA

1. **Hadway, P., Corbishley, C. M., Perry, M. et al.:** Penile carcinoma managed in a UK supraregional referral centre: lessons learned. *Eur. Urol.*, 2006, 5 (Suppl.), 84 (abstract no246).
2. **Babjuk, M., Matoušková, M., Novák, J.:** Doporučené diagnostické a léčebné postupy urologických nádorů. Praha, Galén, 2003, s. 11-16.
3. **Novák, J., Žídek, I.:** Cancer of the penis. Praha, Grada Publishing 1997, s. 186.
4. **Misra, S., Chaturvedi, A., Misra, N. C.:** Penile carcinoma: a challenge for the developing world. *Lancet Oncol.*, 2004, 5, s. 240-247.
5. **Mc Dougal, W. S.:** Advances in the treatment of carcinoma of the penis. *Urology*, 2005, 66 (Suppl 5A), s. 114-117.
6. **Solsona, E., Algaba, F., Horenblas, S. et al.:** EAU Guidelines on Penile Cancer. *Eur. Urol.*, 2004, 46, s. 1-8.
7. **Naumann, C. M., Van der Horst, C., Seif, C. et al.:** Metastatic risk of T1 penile carcinoma: has it been underestimated? *Eur. Urol.*, 2006, 85 (Suppl.) (abstract no. 250).
8. **Kroon, B., Nieweg, O., Van Boven, H. et al.:** Size of metastasis in the sentinel node predicts additional nodal involvement in penile carcinoma. *Eur. Urol.*, 2006, 5 (Suppl.), s. 84 (abstract no. 247).
9. **Pizzocaro, G., Piva, L., Nikolai, N.:** Treatment of lymphatic metastasis of squamous cell carcinoma of the penis: experience at the National Tumor Institute of Milan. *Arch. Ital. Urol. Nefrol.*, 1996, 68, s. 169-172.
10. **Pagliaro, L. C., Williams, D. L., Daliani, D. et al.:** Neoadjuvant paclitaxel (P), ifosfamide (I), and cisplatin (C) chemotherapy prior to inguinal/pelvic lymphadenectomy for stage T any, N2-3, M0 squamous carcinoma (SCC) of the penis. *J. Urol.*, 2006, 175, s. 195 (abstract no. 602).
11. **d'Ancona, C. A., de Lucena, R. G., Querne, F. A. et al.:** Long-term follow up of penile carcinoma treated with penectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy. *J. Urol.*, 2004, 172, s. 498-501.
12. **Orion, B. K., Horenblas, S., Estourgie, S. H. et al.:** How to avoid false negative dynamic sentinel node procedures in penile carcinoma. *J. Urol.*, 2004, 171, s. 2191-2194.

PŮVODNÍ PRÁCE

Kontroverzní otázky karcinomu prostaty

Pacík D.

Urologická klinika LF MU a FN, Brno

SOUHRN

Přístup k problematice karcinomu prostaty se během posledních několika desetiletí explozivně vyvíjí. Obrovské množství informací však přináší také záplavu i protichůdných názorů. Jedině z diskuze založené na vědeckých základech může rezultovat vývoj ve spirále vzhůru. Primární prevence tohoto onemocnění zatím nejsme schopni dosáhnout, i když řada informací vyznívá velmi slibně a představuje nemalý a nepochybný potenciál. S nárůstem detekce onemocnění ve včasném stadiu narůstá diagnóza u významného množství méně agresivních či neagresivních nádorů, které jsou však zcela zbytečně radikálně léčeny. Možnosti jejich rozlišení dnes jsou, i když stále limitované, tak rozhodně daleko přesnější než kdykoliv před tím a je třeba je zavzít do každodenní klinické praxe. Operační techniky se vyvíjejí a zdokonalují. Je třeba se s nimi seznamovat a používat, protože umožňují další zlepšování již tak poměrně dobrých operačních výsledků.

Klíčová slova: karcinom prostaty, kontroverze, prevence, časná diagnóza.

SUMMARY

Pacík D.: Controversial Opinions in the Prostate Cancer Treatment

Attitude to prostate cancer topics has developed during last several decades explosively. Vast amount of information also brings flood of controversial opinions. Development in spiral upwards could only result from discussion based on evidence. We have not yet been able to achieve a primary prevention of the disease. Much information is promising and doubtlessly represents large potential. As the detection of cases in the early stage increases, the diagnosis of less aggressive or non aggressive forms, that need not to be radically treated, increases as well. We have a chance, though still limited, to differentiate forms of the disease more precisely than whenever before and the precise diagnostics should be included into the daily clinical practice. Surgical techniques have been developed and improved. It is necessary to adopt and use them because it can further improve already relatively good surgical results.

Key words: prostate cancer, controversies, preventions, early diagnosis.

Pa.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 771–775.

Karcinom prostaty je již delší dobu nepochybně pro svoji vysokou incidenci, významné medicínské dopady i společenské a ekonomické konsekvence velmi často a intenzivně diskutovaným tématem. Jako takové vyvolává zcela nepochybně řadu názorových polarit. Jaké jsou hlavní kontroverzní otázky prevence, časně diagnózy tohoto onemocnění i jeho léčby, dokud je stále ohraničené na prostatickou žlázu?

PREVENCE

Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) představuje velmi významnou multiinstitucionální studii trvající v průměru 7 let. Bylo do ní zařazeno 18 900 mužů starších 55 let s negativním palpačním digitálním rektálním vyšetřením prostaty a hodnotou PSA 3 ng/ml a nižší. Pacienti byli randomizováni k léčbě finasteridem v dávce 5 mg/den, nebo

dostávali placebo. Konečným cílem bylo prokázat snížený výskyt karcinomu prostaty zjištěný při biopsii během této studie, při čemž biopsie byla provedena během studie u pacientů, kteří měli buďto podezřelý nález při palpačním vyšetření, nebo hodnotu PSA > 4 ng/ml (po matematické úpravě snížení způsobeného finasteridem) nebo u všech pacientů na konci studie. Závěry této studie, která je označována jako preventivní, konstatují, že došlo ke sníženému výskytu prevalence karcinomu prostaty u pacientů užívajících finasterid ve srovnání s placebem, ale na druhé straně k nárůstu nádorů s klasifikací histologické diference Gleason skóre 7 a vyšší, a tato skutečnost byla interpretována jako artefakt (1).

S názorem, že se jedná o prevenci, lze úspěšně polemizovat, protože efekt bylo možno pozorovat již do 2 let, během další doby se již nezvyšoval a během 7 let naopak odezněl. Pokud by se jednalo skutečně o prevenci, u onemocnění s tak protražovaným přirozeným vývojem bychom spíše očekávali

Tab. 1. Procentuální podíl pozitivních biopsií

	Finasterid	placebo	% rozdíl
počet provedených biopsií	1639	1934	-15
počet diagnostikovaných KP	435	571	-25
procento pozitivních biopsií	26,5 %	29,5 %	-10

li zpoždění před projevem nějakého efektu (např. protektivní účinek kyseliny acetylosalicylové u karcinomu kolorekta není zřejmý do 10 let a poté pouze u jedinců, kteří brali více než 60 tablet měsíčně). S vysokou pravděpodobností se tedy jedná o terapeutický efekt finasteridu, který přetrval pouze 7 let.

Z pohledu kumulativní incidence karcinomu prostaty diagnostikovaného při biopsii provedené z příčinného důvodu indikace (elevace prostatického specifického antigenu (PSA), podezřelý palpační nález) nebyl rozdíl v detekci karcinomu prostaty mezi oběma větvemi vůbec významný. Jestliže se dále detailněji podíváme na čísla, zjistíme, že u mužů léčených finasteridem bylo provedeno o 15 % méně biopsií z příčinného důvodu ve srovnání s větví léčenou placebem a proto nemůžeme posuzovat celkový počet detekovaných karcinomů, ale procentuální podíl pozitivních biopsií, který uvádí tabulka 1.

Je tedy zřejmé, že snížení detekce karcinomu prostaty nebylo o 25 %, ale pouze o 10 %.

Je 68% vyšší detekce hůře diferencovaného karcinomu prostaty u pacientů léčených finasteridem způsobena histologickým artefaktem? Lze spekulovat že nikoliv, ale že se opět jedná o terapeutické působení finasteridu. V prostatických epiteliálních buňkách (benigních či maligních) je minimální nebo žádný obsah 5 alfa-reduktázy, tento enzym se téměř výlučně nalézá ve stromatu prostatické žlázy. Protože karcinom prostaty nízkého grade (tedy dobře diferencovaný) obsahuje více stromatu, léčebný efekt je proto větší na ložiska nádoru s nižším Gleason skóre. To působí vyšší procentuální podíl výskytu Gleasonovy charakteristiky („pattern“) 4 a tedy i vyšší Gleason grade při biopsii. Finasterid může také mírně zvýšit schopnost PSA detekovat onemocnění s vyšším grade.

Souhrnem lze tedy říci, že finasterid léčí nádorová ložiska nízkého grade, a může tak usnadnit identifikaci onemocnění vyššího grade (také zlepšeným efektem PSA), avšak nedochází k poklesu celkového počtu mužů diagnostikovaných s nádory vyššího grade. Finasterid snižuje výskyt malých dobře diferencovaných ložisek karcinomu prostaty (těch která však mají malou pravděpodobnost dalšího progresu nádoru), ale nemá efekt na snížení výskytu ložisek nádoru špatně diferencovaných, které mají větší tendenci pacienta ohrozit na životě.

Dříve akceptovaný názor, že skutečnou celkovou hodnotu PSA u pacienta léčeného finasteridem získáme, když aktuální hodnotu zdvojnásobíme, musíme nyní korigovat. Ukázalo se, že u pacientů užívajících finasterid dlouhodobě je třeba aktuální hodnotu vynásobit koeficientem 2,5. Každý nárůst PSA je třeba pak sledovat velmi pozorně, protože vyšší

nárůst (PSA velocita – PSAV) byl pozorován u pacientů s hůře diferencovaným nádorem.

Finasterid lze tedy považovat za určitou formu časné hormonální léčby, která oddaluje diagnózu terapeutickým ovlivněním dobře diferencovaných nádorových ložisek, avšak neovlivňuje ložiska špatně diferencovaného karcinomu, který může ohrožovat na životě. U muže se symptomatickou benigní hyperplazií prostaty (BHP) je tedy bezpečné finasterid užívat a můžeme očekávat mírně vyšší šanci PSA usnadnit detekci karcinomu vyššího grade.

Pokud se týká 10% „preventivního působení“, zdá se přijatelné léčit muže s kratší dobou životní expektance (ty starší a nemocné) nežli ty s dlouhou, kde je třeba počítat s výše uvedenými důsledky. Dále je potřeba brát v úvahu, že účinek lze očekávat do doby 7 let.

V návaznosti na výsledky finské studie kuřáků, kteří dostávali vitamin E, byl poměrně široce akceptován preventivní účinek působení vitaminu E na výskyt karcinomu prostaty v dávce 400 m.j. denně (2). Dvě současné studie na tento názor a na účinnost, ale i bezpečnost medikace vitaminu E však vrhly pochybnosti. Ve studii HOPE publikované v časopise JAMA bylo přibližně 7000 pacientů randomizováno k užívání vitaminu E ve výše uvedené dávce, nebo k užívání placeba. Nebyl prokázán efekt na diagnózu karcinomu prostaty ani na výskyt kardiovaskulárních příhod, vyšší výskyt srdečního selhání však byl ve skupině s vitaminem E (3). Další studie zahrnující 72 000 mužů neprokázala příznivý efekt na diagnózu karcinomu prostaty ani na diagnózu tohoto onemocnění v pokročilém stadiu (4). Naopak provedená metaanalýza prokázala signifikantní nepříznivý účinek vitaminu E na mortalitu v denních dávkách 400 m.j. a vyšších (5).

V současné době lze říci, že snad u kuřáků může užívání vitaminu E snížit riziko vzniku karcinomu prostaty, ale do doby, než budeme mít k dispozici výsledky právě probíhající studie SELECT (placebo, vitamin E, selen nebo kombinace), bychom neměli pacientům doporučovat vyšší dávku vitaminu E než 60 m.j. denně (což je obvyklé množství obsažené v multivitaminových přípravcích).

Další příznivou informací je zjištění, že u mužů, kteří pijí červené víno, je menší pravděpodobnost vzniku karcinomu prostaty a u mužů, kteří pili 4 sklenice červeného vína týdně byl prokázán o 50 % nižší výskyt karcinomu prostaty. Současně je třeba zdůraznit, že tato data neplatí pro žádné jiné alkoholické nápoje ani bílé víno. Látkou, která zde prokazatelně hraje roli a která má silné antioxidační působení, je resveratrol, který vzniká působením plísni ve slupce hroznů (vyšší výskyt resveratrolu byl nalezen ve vínech pocházejících z deštivějších let) (6).

Je známou skutečností, že vitamin D působí protektivně na buňky karcinomu prostaty tím, že je umožňuje udržovat v lépe diferencovaném stavu. Devadesát procent vitaminu D vzniká *de novo* syntézou v kůži vlivem ultrafialového (UV) záření. Bylo prokázáno, že existuje určitá prahová hodnota UV záření, potřebná k indukci syntézy vitaminu D. V USA tato hodnota není dostatečná v období od listopadu do února severně od 40. rovnoběžky severní zeměpisné šířky a tyto oblasti zde mají také nejvyšší mortalitu na karcinom prostaty za posledních 45 let (7).

ČASNÁ DIAGNÓZA

Již uvedená Thompsonova publikace hodnotící výsledky PCTP ukázala, že 15 % pacientů s PSA < 4 ng/ml má karcinom prostaty a z nich zase 15 % má tento nádor histologické klasifikace Gleason skóre 7 a vyšší. Naopak odpověď na otázku, které nádory u mužů s PSA < 4 ng/ml jsou tzv. klinicky nesignifikantní, můžeme nalézt také v publikaci autorů z Rotterdamu (8). U pacientů s PSA < 3 ng/ml je to 67 % klinicky nesignifikantních nádorů, s PSA 3–4 ng/ml je to 45 %, ale u pacientů s PSA 4–10 ng/ml jen 27 % a s PSA > 10 ng/ml jen 13 %. Je tedy zřejmé, že neexistuje žádná hranice PSA, která by bezpečně garantovala, že muž nemá karcinom prostaty, nebo alespoň ne ten, který ho ohrožuje na životě. Absolutní hodnota PSA tedy není tolik významná, nicméně představuje velmi významnou pohyblivou proměnnou, kdy s jeho narůstající hodnotou narůstá jak riziko přítomnosti karcinomu prostaty, tak riziko karcinomu prostaty vysokého grade.

Jaké doporučení lze tedy přijmout pro vyšetřování a sledování muže ve věku, kdy začíná být touto diagnózou ohrožen? Dr. B. Carter z Johns Hopkins doporučuje zahájit vyšetřování ve věku cca 40 let, tedy ve věku, kdy se na hodnotě PSA nepodílí ještě BPH. Jestliže hodnota PSA je vyšší, než je odpovídající medián pro danou věkovou skupinu (4. decennium 0,6 ng/ml, 5. decennium 0,7 ng/ml), doporučuje provést kontrolu každé 2 roky, u ostatních každých 5 let. U pacientů v tomto věku, kteří mají PSA v rozmezí 1–4 ng/ml je každý nárůst PSA, dokonce i o hodnoty jako 0,2–0,4 ng/ml/rok podezřelý a spojený se zvýšeným rizikem mortality na karcinom prostaty. Ve stejné publikaci autor prokazuje, že nárůst PSA > 0,35 ng/ml/rok je spojen s výrazně vyšší mortalitou na karcinom prostaty o 10–15 let později (9).

Byl nalezen protein jaderné matrix EPCA-2 a studován v séru více než 400 mužů s karcinomem prostaty. Bylo prokázáno, že tento protein je přítomen u mužů s karcinomem prostaty a nikoliv u těch s BPH nebo s jinými benigními afekcemi či jinými karcinomy. Dále se prokázalo, že zvýšené hladiny EPCA-2 mohou detekovat muže s tímto nádorem, kteří však mají normální hladinu PSA. Celkově lze říci, že EPCA-2 má 94% senzitivitu a 97% specificitu a je schopen rozlišit mezi karcinomem prostaty (KP) ohraničeným a neohraničeným na prostatickou žlázu. Současné výzkumy se zaměřují na schopnost tohoto markeru identifikovat agresivní KP. Nyní jsou prováděny studie s cílem dále potvrdit a upřesnit efektivitu tohoto markeru detekovat KP (10).

LÉČBA – STANOVENÍ STADIA POKROČILOSTI NÁDORU

Prospektivní studie Antony V. D'Amica a spolupracovníků prokázala, že riziko úmrtí na karcinom prostaty u pacientů, kteří podstoupili radikální prostatektomii, bylo úměrné rychlosti nárůstu PSA v období roku před diagnózou tohoto onemocnění (PSAV). Muži s nárůstem PSA v době roku před diagnózou karcinomu prostaty alespoň 2 ng/ml měli přibližně desetinásobně vyšší riziko úmrtí na karcinom prostaty navzdory provedené operaci (později prokázané i pro muže léčené ozářením s kurativním záměrem) (11).

LÉČBA – VYČKÁVACÍ STRATEGIE

Bylo prokázáno, že tak jak se zvyšuje detekce karcinomu prostaty ve stadiu ohraničeném na prostatickou žlázu, se zvyšuje i podíl diagnózy tzv. klinicky nesignifikantních nádorů, který dosahuje až 50 %. Přitom se nezvyšuje podíl pacientů léčených konzervativním způsobem, což bychom mohli logicky očekávat, ba právě naopak (12). Je třeba rozlišovat mezi vyčkávací strategií pečlivého sledování s paliativním nebo kurativním záměrem. Pacienti sledovaní s paliativním záměrem by měli být ti, kteří jsou buďto příliš staří, nebo příliš nemocní, než aby mohli mít prospěch z léčby s kurativním záměrem, nebo mají nádor již v tak pokročilém stadiu na to, aby mohl být vyléčen. Za zcela něco jiného je třeba považovat přístup odložení aktivní léčby s kurativním záměrem u mužů s nádorem s nízkým rizikem jeho progresu. Za aktivní sledování lze považovat přístup se selektivní odloženou intervencí, zatímco vyčkávací přístup představuje následně řešení s kurativním záměrem.

Na otázku jak identifikovat předoperačně muže s palpačně nehmátným (T1c) karcinomem prostaty malého objemu přináší odpověď ve své publikaci patolog Jonathan Epstein. Sedmdesát pět procent mužů, kteří splní následně uvedená kritéria, má nádor s velmi malým objemem: Nádor postihuje méně než 3 bioticky odebrané vzorky minimálně sextantové biopsie a méně než 50 % objemu každého vzorku a klasifikace jeho histologické diferenciace je nižší nežli Gleason skóre 7 a z důvodu korekce podhodnocení je PSA denzita u pacienta menší než 10 % a podíl volného PSA větší než 15 % (13).

Na otázku, zda muži s karcinomem prostaty s nízkým rizikem progresu podstupují při aktivním sledování riziko proměškání šance na kurativní zásah, se ve své studii snažil odpovědět urolog Bellantine Carter. Dvě stě dvacet pacientů průměrného věku 65 let podstoupilo program aktivního sledování (178 pacientů mělo nádor předpokládaného malého objemu a 42 mělo významné komorbidity). Vyšetření PSA a zhodnocení digitálního rektálního vyšetření prostaty bylo prováděno v 6měsíčních intervalech, každoročně byla potom provedena biopsie prostaty (provedení biopsie bylo při sledování považováno za nezbytné, protože 25 % mužů s progresujícím nádorem nemá současný nárůst PSA, který by na progresi upozornil). Pokud byla u pacientů zachycena progres v podobě nepříznivého patologického nálezu (více než 2 pozitivní biopsie nebo více než 50 % postižení jakéhokoliv biotického vzorku nebo Gleason skóre 7 a vyšší), byla jim doporučena léčba s kurativním záměrem. Pokud zůstávali bez progresu, byli pouze sledováni. Z 94 pacientů aktivně léčených v tomto programu aktivního sledování bylo 30 léčených radikální operací a z nich 76 % mělo stále onemocnění v kurabilním stadiu (za kurabilní byl považován nádor Gleason skóre 7 (3+4) a nižší, patologického stadia pT2 nebo pT3a s negativními chirurgickými okraji). Tato skupina byla srovnána se skupinou 11 600 mužů léčených radikální operací, z nich 691 klinického stadia T1c splňovalo kritéria pro vyčkávací strategii, 150 z nich bylo odpovídajícího věku předchozí skupině a z nich 82 % mělo onemocnění stále v kurabilním stadiu. Z této studie lze tedy konstatovat, že chirurgické výsledky ve skupině s přístupem aktivního sledování a ve skupině léčené radikální operací ihned v době diagnózy byly zcela srovnatelné (14). Vyčkávací strategie

s oddálením intervence tak představuje racionální strategii u mužů starších 60 let s karcinomem prostaty nízkého rizika diagnostikovaného při skríninku. Pacienti by však měli být korektně informováni, že tento postup je třeba považovat za stále ve stadiu ověřování, protože jeho dlouhodobé výsledky k dispozici nejsou a rozhodně není vhodný pro muže mladšího věku. Výběrová kritéria tohoto přístupu, strategie sledování a indikace k intervenci tehdy, když je vyléčení stále možné, jsou ve fázi hodnocení.

LÉČBA – RADIKÁLNÍ PROSTATEKTOMIE

V poslední době se v odborných kruzích rozhořela poměrně bohatá a živá diskuze na téma otevřená versus laparoskopická a zejména roboticky asistovaná radikální prostatektomie. Celý problém není správné stavět ani vnímat takto konfrontačně, je však třeba se postavit čelem faktům, která navíc mnohdy bývají nesprávně interpretována. Osobně jsem přesvědčen, že otevřená radikální prostatektomie dnes stále představuje „zlatý standard“ této léčby, protože umožňuje dosáhnout optimálních výsledků při dosažení onkologických parametrů, negativních chirurgických okrajů, kontinence i potence. Laparoskopické a robotické přístupy společně s poměrně agresivními marketingovými aktivitami představují velkou výzvu, která zvedá příslovečnou laťku směrem nahoru. Je třeba se podívat, v jaké fázi se dnes skutečně nacházíme. Pokud vezmeme v úvahu aspekt nákladů spojených s operací, otevřenou operaci je možno zvládnout s 1–2 průměrně trénovanými asistenty za 90–120 minut. Robotická operace vyžaduje daleko delší proces edukace, pro její provedení je třeba dvou vysoce školených asistentů a trvá 120–240 minut. Robotická operace umožňuje dosáhnout perfektní vizualizace 3D zvětšení 5–10×, ovšem za pořizovací cenu asi 50 milionů Kč a chybí jí možnost taktálního vjemu. Nedostatek zvětšení při otevřené operaci je možno kompenzovat použitím lupových brýlí se zvětšením 4,5–6× za pořizovací cenu přibližně 30 tisíc Kč. Výhodou zvětšení je lepší vizualizace všech struktur, což umožňuje exaktnější preparaci, nevýhodou je ovšem nutkání preparovat příliš blízko prostatické žláze. Podívejme se nyní na aspekt bolesti provázející operaci a časnou rekonvalescenci. Rozsáhlá studie, kterou provedl Joseph Smith z Vanderbilt University, ukázala, že pokud se týká krevních ztrát byly tyto mírně nižší u robotické operace, nicméně potřeba aplikace transfuzí, spotřeba analgetik, intenzita vnímané bolesti i doba hospitalizace byly u obou operačních přístupů srovnatelné (15). Časná rekonvalescence je tedy srovnatelná. Pokud pohlédneme na výskyt pozitivních chirurgických okrajů, představujících jeden ze zásadních faktorů onkologické úspěšnosti léčby a na operace prováděné experty je zřejmé, že je rozhodně vyšší u operace robotické nežli otevřené (tab. 2).

Jedním z důvodů, proč je tomu tak, je absence taktálního vjemu. Při plánování šetření tzv. nervově cévních svazků (jejichž zachování umožňuje zachovat erektilní funkci) definitivní rozhodnutí padá až při operaci na základě palpačního posouzení indurace laterální facie a zjištění fixace nervově cévních svazků k prostatě. Během otevřené operace, pokud po odstranění preparátu máme pochybnosti o dostatečné radikalitě, je stále možno provést přídatnou dodatečnou excizi tkáně. Tyto možnosti nám u robotické/laparoskopické opera-

Tab. 2. Výskyt pozitivních okrajů po radikální prostatektomii

Autor, rok, typ operace	stadium pT2	stadium pT3
Ahlering, 2004, robot	12,3 %	42 %
Patel, 2005, robot	5,7 %	26,3 %
Joseph, 2006, robot	9,9 %	32,6 %
Guillonneau, 2006, robot	8,2 %	17,2 %
Johns Hopkins, 2006, robot	10 %	44 %
Menon, 2004, robot	8,1 %	38,6 %
Zorn, 2006, robot	15,2 %	52,1 %
Johns Hopkins, ROK, otevřená	2,3 %	23 %
Walsh, ROK, otevřená	0,9 %	

ce stále chybí. Bylo prokázáno, že při otevřené operaci je možné ve většině případů zachovat oba (nebo alespoň jeden) nervově cévní svazky a dosáhnout možnosti zachování pooperační erekce až u 86 % pacientů (16). Dalším problémem je, že při robotické operaci často ve snaze eliminovat krvácení, které znemožňuje v operaci pokračovat, bývá tendence preparovat příliš těsně u prostatické žlázy. Takovým způsobem místo korektní interfasciální preparace (mezi facií m. levator ani a fascií prostaty) má operátor tendenci preparovat intrafasciálně (mezi prostatickou fascií a kapsulou prostaty), kdy se dostává na vzdálenost až 0,3 mm od tumoru. Tato vzdálenost již přestává být bezpečnou a je dalším z důvodů rizika vyššího výskytu pozitivních chirurgických okrajů. V poslední době byly provedeny dvě inovace otevřené radikální retropubické prostatektomie. První je zkrácení incize pouze na přibližně polovinu vzdálenosti mezi sponou stydkou a pupkem, což umožňuje nejenom excelentní expozici apexu prostaty, ale rovněž snižuje trakci za nervové struktury. Druhým je potom vysoké uvolnění facie m. levator v oblasti apexu. Řadou autorů bylo totiž prokázáno, že nervová vlákna zásobující jak příčně pruhořavý svěrač, tak kavernózní tělesa, probíhají více anteriorně. Proto ve snaze ušetřit tato vlákna a vyhnout se nadměrné trakci byla vyvinuta tato modifikace techniky radikální prostatektomie (17, 18). První výsledky ukázaly, že technika je onkologicky bezpečná a umožňuje zachovat erektilní funkci u ještě většího podílu pacientů (19).

ZÁVĚR

V současné době jsme bohužel stále nedospěli do stadia schopnosti dosáhnout primární prevence KP a potřebujeme více detailnějších informací a hlubší pohled do patogeneze karcinomu prostaty.

Do doby, nežli budeme mít k dispozici více specifický marker místo PSA nebo v kombinaci s PSA, je nutné více využívat informací, které nám může poskytnout dynamika změn PSA (PSA velocita).

Je třeba daleko seriózněji zvažovat přístup aktivního sledování v indikovaných případech a v případě operačního řešení nadále zdokonalovat chirurgickou techniku.

Zkratky

BHP – benigní hyperplazie prostaty
EPCA2 – Early Prostate Antigen 2

KP – karcinom prostaty
 PCPT – Prostate Cancer Prevention Trial
 PSA – prostata specifický antigen
 PSAV – PSA velocita
 UV – ultrafialové záření

LITERATURA

1. **Thompson, I. M., Pauler, D. K., Goodman, P. J. et al.:** Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $<$ or $=$ 4.0 ng per milliliter. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, s. 2239-2246.
2. **Study Group.** The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 330, s. 1029-1035.
3. **Lonn, E., Bosch, J., Yusuf, S. et al.:** HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005, 293, s. 1338-1347.
4. **Rodriguez, C., Jacobs, E. J., Mondul, A. M. et al.:** Vitamin E supplements and risk of prostate cancer in U.S. men. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2004, 13, s. 378-382.
5. **Miller, E. R., Pastor-Barriuso, R., Dalal, D. et al.:** Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann. Intern. Med.*, 2005, 142, 37-46.
6. **Schoonen, W. M., Salinas, C. A., Kiemeny, L. A., Stanford, J. L.:** Alcohol consumption and risk of prostate cancer in middle-aged men. *Int. J. Cancer*, 2005, 113, s. 133-140.
7. **Schwartz, G. G., Hanchette, C. L.:** UV, latitude, and spatial trends in prostate cancer mortality: all sunlight is not the same (United States). *Cancer Causes Control*, 2006, 17, s. 1091-1101.
8. **Postma, R., van Leenders, A. G., Roobol, M. J. et al.:** Tumour features in the control and screening arm of a randomized trial of prostate cancer. *Eur. Urol.*, 2006, 50, s. 70-75.
9. **Carter, H. B., Ferrucci, L., Kettermann, A. et al.:** Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J. Natl. Cancer*, 2006, 98, s. 1521-1527.
10. **Leman, E. S., Canon, G. W., Trock, B. J. et al.:** EPCA-2: a highly specific serum marker for prostate cancer. *Urology*, 2007, 69, s. 714-720.
11. **D'Amico, A. V., Chen, M. H., Roehl, K. A., Catalona, W. J.:** Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, s. 125-135.
12. **Cooperberg, M. R., Lubeck, D. P., Mehta, S. S., Carroll, P. R.:** CaPSURE: Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J. Urol.*, 2003, 170, s. S21-25; discussion S26-27.
13. **Epstein, J. I., Chan, D. W., Sokoll, L. J. et al.:** Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J. Urol.*, 1998, 160, s. 2407-2411.
14. **Warlick, C., Trock, B. J., Landis, P. et al.:** Delayed versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2006, 98, s. 355-357.
15. **Webster, T. M., Herrell, S. D., Chang S. S. et al.:** Robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy versus retropubic radical prostatectomy: a prospective assessment of postoperative pain. *J. Urol.*, 2005, 174, s. 912-914; discussion 914.
16. **Hernandez, D. J., Epstein, J. I., Trock, B. J. et al.:** Radical retropubic prostatectomy. How often do experienced surgeons have positive surgical margins when there is extraprostatic extension in the region of the neurovascular bundle? *J. Urol.*, 2005, 173, s. 446-449.
17. **Costello, A. J., Brooks, M., Cole, O. J.:** Anatomical studies of the neurovascular bundle and cavernosal nerves. *BJU Int.*, 2004, 94, s. 1071-1076.
18. **Takenaka, A., Hara, R., Soga, H. et al.:** A novel technique for approaching the endopelvic fascia in retropubic radical prostatectomy, based on an anatomical study of fixed and fresh cadavers. *BJU Int.*, 2005, 95, s. 766-771.
19. **Parsons, J. K., Marschke, P., Maples, P., Walsh, P. C.:** Effect of methylprednisolone on return of sexual function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Urology*, 2004, 64, s. 987-990.

VÝZVA REDAKCE

Apelujeme na všechny přispěvatele Časopisu lékařů českých, aby ve svých publikacích
neopomýjeli citovat domácí autory.
 Uvádění citací českých autorů je nejen v zájmu publikujících, ale v zájmu celé naší lékařské veřejnosti.
 Děkujeme za porozumění a spolupráci.

Redakční rada Časopisu lékařů českých

PŮVODNÍ PRÁCE

Porovnání účinností extrakorporální litotrypse a ureteroskopie při primární terapii ureterolitiázy dolní třetiny ureteru

Petřík A.

Urologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.

ABSTRAKT

Východisko. Stále diskutovanou otázkou je, zda je úspěšnější ESWL či ureteroskopie při léčbě juxtavezikální ureterolitiázy. Práce si klade za cíl porovnání efektivity obou metod, se zřetelem na posouzení jejich efektivity a bezpečnosti.

Metody a výsledky. Do retrospektivní studie k porovnání terapie litiázy dolní třetiny ureteru byli vybráni pacienti s litiázou dolní třetiny ureteru, kde daná metoda byla prvním výkonem, a bylo dokončeno sledování ve třech měsících. Do souboru terapie ESWL *in situ* bylo zahrnuto celkem 395 případů (u 390 pacientů). Do souboru ureteroskopické terapie 509 případů (u 501 pacientů).

Při porovnání ureteroskopie a ESWL v terapii ureterolitiázy dolní třetiny ureteru byla jednoznačně prokázána vyšší efektivity ureteroskopie oproti ESWL. Při hodnocení v odstupu tří měsíců nebylo zaznamenáno rozdílu v stone free rate (97,72 % vs. 98,40 %, $p=0,4675$), avšak je rozdíl v efektivitě signifikantní (EQ dle Rassweilera 43,52 vs. 89,60, $p<0,0001$). Jednoznačný je zejména rozdíl při hodnocení po 48 hodinách od výkonu (stone free rate 64,81 % vs. 96,46 %, $p<0,0001$). Ureteroskopie byla doprovázena vyšším výskytem komplikací jak během (0,67 % vs. 6,36 %, $p<0,0001$) tak i po výkonu (6,55 % vs. 11,95 %, $p=0,0018$), avšak tyto komplikace nebyly závažné. ESWL je naproti tomu zatíženo vyšší četností opakování výkonu (51 % vs. 2 %, $p<0,0001$) a nutností následných auxiliárních výkonů (25,87 % vs. 6,36 %, $p<0,0001$).

Závěry. V provedené práci bylo prokázáno, že ureteroskopie představuje efektivnější metodu oproti ESWL v terapii litiázy dolní třetiny ureteru. Ureteroskopie dosahuje okamžitého efektu s minimální nutností opakování výkonu a užití následných auxiliárních metod, vyjma nutností odstranění při výkonu zavedeného double pig tailu. Nevýhodou ureteroskopie je nutnost užití celkové anestezie a vyšší výskyt komplikací během a po výkonu, které však ve většině případů nebyly závažné.

Klíčová slova: ureterolitiáza, terapie, ESWL, ureteroskopie.

ABSTRACT

Petřík A.: Comparison of the Efficacy of ESWL and Ureteroscopy in the Treatment of Lower Ureteric Stone

Background. The efficacy of ESWL and ureteroscopy in the treatment of lower ureteric stone is still discussed. The aim of the study is to compare efficacy and safeness of both methods.

Methods and Results. A retrospective study comparing the treatment results of distal ureteric stones was performed. The inclusion criteria were: distal ureteric stones with no previous treatment and an accomplished three months follow-up after the treatment. There were 395 cases (390 patients) included in the ESWL group and 509 cases (501 patients) in the ureteroscopy group.

Higher efficacy of ureteroscopy as opposed to ESWL therapy was marked. There is no significant difference in stone free rate in three months after the treatment (97.72 % vs. 98.40 %, $p=0.4675$), but there is a significant difference in EQ according to Rassweiler (43.52 vs. 89.60, $p<0.0001$). The main difference is in evaluation in 48 hours after the treatment (stone free rate 64.81 % vs. 96.46 %, $p<0.0001$). Ureteroscopy has a higher incidence of complications during the therapy 0.67 % vs. 6.36 %, $p<0.0001$) as well as after the therapy (6.55 % vs. 11.95 %, $p=0.0018$), but the complications are minor. On the contrary ESWL treatment is accompanied by a higher re-treatment rate (51 % vs. 2 %, $p<0.0001$) and higher incidence of auxiliary procedures (25.87 % vs. 6.36 %, $p<0.0001$).

Conclusions. It has been clearly proven that ureteroscopy is more efficient in the treatment of distal ureteric stones than ESWL. The main advantage of ureteroscopy is the immediate effect, low re-treatment rate and low incidence of auxiliary procedures, except the need of removing the J-J stent. The disadvantage of ureteroscopy is the requirement of general anaesthesia and a higher incidence of complications after the treatment, though only minor ones in most of the cases.

Key words: ureteric stone, therapy, ESWL, ureteroscopy.

Pe.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 776–780.

Stále diskutovanou otázkou je, zda je úspěšnější litotrypse mimotělní rázovou vlnou (Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy – ESWL), či ureteroskopie při léčbě juxtavezikální ureterolitiázy. Andankar (1) v prospektivní nerandomizované a Peschel (2) a Strohmaier (3) v prospektivních randomizovaných studiích prokázali jednoznačně lepší výsledky u ureteroskopie oproti ESWL, zejména bezprostředně po vlastním výkonu. Problémem je však výskyt příznaků spojených ze zavedením stentu (bolest, urgence), pro které například Pearle (4) na základě prospektivní randomizované studie hodnotí lépe efekt extrakorporální litotrypse oproti ureteroskopii. Cílem práce je porovnání efektivity ESWL a ureteroskopie při terapii juxtavezikální litiázy, se zřetelem na posouzení, zda jsou obě metody stejně efektivní a bezpečné a jaký je jejich efekt v závislosti na časovém odstupu od prvního výkonu.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Pro potřeby studie jsme vycházeli z průběžně vedených protokolů o ESWL terapii urologického oddělení Nemocnice České Budějovice od roku 1992 do roku 2004 a protokolů o provedení ureteroskopie od roku 1995 do roku 2004. Retrospektivně byli pro obě terapeutické metody vybráni pacienti s litiázou dolní třetiny ureteru, kde byla daná metoda prvním výkonem a bylo dokončeno sledování po třech měsících. Soubory byly zpracovány dle metodiky First UK consensus conference on lithotripter terminology – 1989 (5).

Do souboru terapie ESWL *in situ* bylo zahrnuto celkem 395 případů (u 390 pacientů) o průměrném věku 47,4 roku (1–84), z toho 66,6 % mužů a 33,4 % žen. Do souboru ureteroskopické terapie 509 případů (u 501 pacientů) o průměrném věku 51,7 roku (15–87), z toho 63,9 % mužů a 36,1 % žen. Nebylo shledáno signifikantního rozdílu v zastoupení mužů a žen, průměrný věk ve skupině ESWL je signifikantně nižší $p < 0,0001$.

Před výkonem byli pacienti standardně předoperačně vyšetřeni (biochemie, krevní obraz, koagulační faktory, moč chemicky a sediment, K+C, EKG, interní vyšetření u skupiny ESWL jen v indikovaných případech, u URS skupiny ve všech případech). Pro zobrazení konkrementu a ledvin před výkonem bylo užito nativního nefrogramu a vylučovací urografie nebo nativního spirálního CT, vždy v kombinaci s ultrasonografickým vyšetřením.

U pacientů byl sledován věk, pohlaví, lokalizace konkrementů, jejich velikost (měřeno v dlouhé ose konkrementu, v případě přítomnosti více konkrementů součet délek v dlouhé ose na podkladě RTG vyšetřovacích metod). Současně byly zaznamenány údaje charakterizující provedenou terapii. U ESWL souboru se jednalo o pořadí výkonu, počet aplikovaných rázových vln, aplikovanou energii, doba skioskopie, typ anestezie a komplikace během výkonu. U URS souboru pak o pořadí výkonu, typ užitého ureteroskopu, užití dezintegrační techniky, následné zavedení double pig tailu, typ anestezie a o komplikace během výkonu. V pooperačním průběhu byl sledován v obou skupinách stav dezintegrace konkrementu po výkonu, respektive přítomnost reziduálních fragmentů v souboru ureteroskopie, výskyt pooperačních komplikací a výskyt následných auxiliárních výkonů. Mezi kurativní auxiliární výkony bylo zahrnuto odstranění konkrementu perkutánním výkonem, ureteroskopií, extrakcí Zeissovou kličkou a ureterolitomií. Byly zaznamenány i případy následné extrakce double pig tailu. Konečný stav (stone free status) byl hodnocen v odstupu tří měsíců na podkladě nativního nefrogramu a ultrasonografického vyšetření.

Pro hodnocení byly údaje vztahující se k charakteristice souboru

a výsledku terapie (lokalizace a velikost konkrementu, demografické údaje, stone free rate) vztaženy k počtu případů, údaje vztahující se k jednotlivým sezením terapie (anestezie, skiaskopický čas, počet rázových vln, aplikovaná energie, výskyt komplikací a auxiliárních výkonů) jsou ve shodě s výše uvedenou metodikou (5) vztaženy k počtu terapií.

Pro porovnání efektivity terapie jsme užili hodnocení efficacy quotient (EQ). Hodnocení EQ₁ dle Denstedta (6) (rovnice 1) uvádím z důvodu, že je nejčastěji užívané přes to, že nezahrnuje přechozí auxiliární výkony a konkrementy odstraněné kurativním auxiliárním výkonem zahrnuje mezi úspěšné případy.

Rovnice 1. Efficacy quotient₁

$$EQ_1 = \frac{\% \text{ Stone - free Patient}}{100\% + \% \text{ Re - treatment} + \% \text{ Post - Aux. Proc.}} \times 100$$

Proto jsem zvolil Rassweilerovu modifikaci (7), která tyto nedostatky odstraňuje (rovnice 2). Současně uvádím i druhou alternativu výpočtu, zahrnující odstranění zavedeného double pig tailu, které většina autorů do následných auxiliárních výkonů nezahrnuje.

Rovnice 2. Efficacy quotient₂

$$EQ_2 = \frac{\% \text{ Stone - free Patient} - \% \text{ Curative Aux. Measures}}{100\% + \% \text{ Re - treatment} + \% \text{ Pre - Aux. Proc.} + \% \text{ Post - Aux. Proc.}} \times 100$$

Pro zhodnocení dat byly užity Studentův t-test (průměrný věk, velikost konkrementu, počet rázových vln, aplikovaná energie, skiaskopický čas), Fischerův test (zastoupení mužů a žen, reziduální litiáza) a χ^2 test (anestezie, komplikace během a po výkonu, auxiliární metody).

Terapie byla prováděna na elektrohydraulickém extrakorporálním litotryptoru Medilit M6 s primárním rentgenovým zaměřením, s velikostí ohniska 9 × 9 × 40 mm a s maximálním tlakem 50 MPa v ohnisku. V nastavení bylo užito napětí 9–14 kV. Primárně bylo užito skiaskopického zaměření konkrementu.

Pro terapii konkrementů bylo užito dorzálního přístupu. Byla užita fixní frekvence generátoru 105 ran za minutu.

Při strategii terapie byla užita booster technika (8, 9), spočívající v provedení kontrolního RTG a sonografického vyšetření za 48 hodin po výkonu a v případě nedostatečné dezintegrace v opakovaném výkonu do počtu tří terapií, poté byl volen individuální postup.

Ureteroskopie byla prováděna standardně v litotomické poloze po přípravě operačního pole. Pro výkony bylo užito semirigidních ureteroskopů o průměru 7,8, respektive 9,8 Ch dle volby operátora. Pro zavádění bylo užito pojistných hydrofilních zavaděčů. Pro odstraňování konkrementů byly užity dormia košíčky o průměru 3,0 Ch.

K dezintegraci konkrementů bylo užíváno balistického (elektrokinetického) intrakorporálního litotryptoru.

Stenty, obvykle o průměru 6 Ch, byly zaváděny vždy v případě komplikací, jinak podle rozhodnutí operátora.

Extrakorporální litotrypse byla prováděna v 99,16 % v analgosedaci (kombinace fentanyl diazepam, eventuálně midazolam), celková anestezie byla indikována u dětí a u nespolupracujících pacientů. Ureteroskopie byla prováděna naopak vždy v celkové anestezii.

VÝSLEDKY

Do skupiny ESWL terapie *in situ* bylo zařazeno celkem 395 případů, do skupině ureteroskopií bylo zařazeno 509 případů.

Průměrná velikost konkrémentu ve skupině ESWL terapie byla 7,6 mm (2,0–15,0 mm), což je signifikantně větší ($p < 0,0001$) než ve skupině ureteroskopií, kde průměrná velikost konkrémentu byla 5,3 mm (1,0–30,0 mm).

V případech ESWL terapie bylo celkem provedeno 595

výkonů, což odpovídá re-treatment rate 1,51 (51 %), ve skupině ureteroskopické terapie pak 519 terapií, tedy re-treatment 1,02 (2 %), $p < 0,0001$.

Během výkonu bylo aplikováno ve skupině ESWL v průměru 3738 rázových vln (379–10 000), což odpovídá energii

Tab. 1. Přehled komplikací a auxiliárních výkonů

	ESWL		počet	URS		p
	počet	%		počet	%	
komplikace během výkonu	4	0,67 %	33	6,36 %	<0,0001	
komplikace po výkonu	39	6,55 %	62	11,95 %	0,0018	
auxiliární výkony	148	25,87 %	33	6,36 %	<0,0001	

Tab. 2. Komplikace během výkonu

	ESWL		URS	
	počet	%	počet	%
bradykardie	3	0,50 %	0	0,00 %
netolerance výkonu	0	0,00 %	0	0,00 %
pokles saturace O ₂	1	0,17 %	0	0,00 %
perforace ureteru úplná	0	0,00 %	1	0,19 %
perforace zavaděčem	0	0,00 %	4	0,77 %
trauma sliznice	0	0,00 %	12	2,31 %
selhání výkonu	0	0,00 %	16	3,08 %
celkem	4	0,67 %	33	6,36 %

Tab. 4. Následné auxiliární výkony

	ESWL		URS	
	počet	%	počet	%
double pig tail	10	1,68 %	2	0,39 %
ESWL	0	0,00 %	8	1,54 %
nefrostomie	5	0,84 %	2	0,39 %
relokace konkrémentu	3	0,50 %	0	0,00 %
sondáž ureteru	3	0,50 %	0	0,00 %
ureterolitomie	1	0,17 %	0	0,00 %
ureteroskopie	103	17,31 %	21	4,05 %
Zeissova klička	23	3,87 %	0	0,00 %
celkem	148	24,87 %	33	6,36 %

Tab. 3. Komplikace po výkonu

	ESWL		URS	
	počet	%	počet	%
renální kolika	10	1,68 %	46	8,86 %
septický stav	6	1,01 %	12	2,31 %
Steinstrasse	23	3,87 %	1	0,19 %
dilatace dutého systému ledviny	0	0,00 %	2	0,39 %
hematurie	0	0,00 %	1	0,19 %
celkem		6,55 %		11,95 %

64863 J (4747–172 492 J), průměrný čas skiaskopické kontroly byl 6,25 minuty (1,00–28,20 min).

U ureteroskopie byly v 80,92 % výkony provedeny ureteroskopem o průměru 7,8 Ch, v 19,08 % přístrojem o průměru 9,8 Ch. V 16,96 % bylo užito balistického intrakorporálního litotryptoru. Po výkonu byl v 60,50 % případů zaveden double pig tail.

Signifikantně nižší ($p < 0,0001$) je výskyt komplikací během výkonu ve skupině ESWL (0,67 %). Během ureteroskopických výkonů byly zaznamenány komplikace v 6,36 % případů. Jen jedenkrát došlo k perforaci ureteru přístrojem, řešené stentingem bez nutnosti operační revize, v žádném případě nedošlo k obávané avulzi ureteru (tab. 1, 2).

Tab. 5. Stone free rate

Hodnoceno v odstupu	bez reziduální litiázy (stone free rate)			rezidua 0–3 mm		
	ESWL	URS	p =	ESWL	URS	p =
48 h	64,81 %	96,46 %	<0,0001	1,27 %	0,59 %	0,3070
3 měsíců	97,72 %	98,40 %	0,4675	1,01 %	0,79 %	0,7346
Hodnoceno v odstupu	success rate					
		ESWL		URS		p
48 h		66,08 %		97,05 %		<0,0001
3 měsíců		98,73 %		99,21 %		0,5149

Tab. 6. Efficacy quotient

Hodnoceno v odstupu	efficacy quotient ₁			efficacy quotient ₂			efficacy quotient ₂ při započtení následné extrakce double pig tai		
	ESWL	URS	p	ESWL	URS	p	ESWL	URS	p
48 h	41,36	88,63	<0,0001	29,89	87,36	<0,0001	29,79	56,28	<0,0001
3 měsíců	55,68	90,84	<0,0001	43,52	89,60	<0,0001	43,11	57,49	<0,0001

Po výkonech byly zaznamenány komplikace ve skupině ESWL v 6,55 % a ve skupině ureteroskopií v 11,95 %, rozdíl je opět signifikantní ($p=0,0018$). Podrobnosti uvádějí tabulky 1 a 3, vytvoření striktury ureteru nebylo zaznamenáno.

Následných auxiliárních výkonů bylo zaznamenáno ve skupině ESWL 25,87 % a ve skupině ureteroskopií jen 6,36 %, rozdíl zde je opět signifikantní $p<0,0001$ (tab. 1). V zastoupení jednotlivých výkonů (tab. 4) převažují ve skupině ESWL ureteroskopie (103 případů – 17,31 %), případy instrumentace Zeissovou kličkou a ureterolitomie jsou z doby před zavedením ureteroskopie (1992–1995). U ureteroskopií jsou jako auxiliární výkony uvedeny ve 21 případech (4,05 %) následně ureteroskopie, v těchto případech se jednalo o diagnostické výkony při odstraňování stentu. Pokud byl odstraněn konkrement až při druhé době ureteroskopie, jsou tyto výkony zahrnuty mezi výkony opakované. Stent byl následně odstraňován u 10 případů ve skupině ESWL (1,68 %) a v 314 případech (60,50 %) po ureteroskopii.

Porovnává-li se stone free rate v odstupu tří měsíců, nenalézáme statisticky signifikantního rozdílu. Pokud však metody hodnotím již po 48 hodinách po výkonu, pak ureteroskopie dosahuje signifikantně lepších výsledků (ESWL 64,81 % vs. ureteroskopie 96,46 %, $p<0,0001$) (tab. 5).

Vzhledem k lepším výsledkům ureteroskopie ohledně nutnosti opakování výkonu a menšímu počtu následných auxiliárních výkonů je jak efficacy quotient dle Denstedta tak i efficacy quotient dle Rassweilera signifikantně lepší pro skupinu ureteroskopie oproti ESWL. I po započtení následných extrakcí stentu dosahuje ureteroskopie signifikantně lepších výsledků jak v odstupu 48 hodin, tak i po třech měsících od primárního výkonu (tab. 6).

DISKUZE

Volba ureteroskopie či ESWL při terapii ureterolitiázy distálního ureteru je stále diskutovanou problematikou. Je zřejmé, že ve prospěch ESWL hovoří menší invazivita a ve prospěch ureteroskopie větší efektivita (10–12).

V této retrospektivní nerandomizované studii je patrná signifikantně větší průměrná velikost konkrementu ve skupině ESWL oproti ureteroskopii, což je způsobeno jednak indikací menších, a tím hůře zobrazitelných konkrementů primárně, k ureteroskopii a preferencí ESWL u objemnějších konkrementů, které by bylo nutné při ureteroskopii dezintegrovat. Ve volbě anestezie je jistě možné uvažovat o volbě pouhé analgosedace i pro ureteroskopii, jak uvádí Cybulski (13), ale volba celkové anestezie byla dána jednak dodrže-

ním zavedeného postupu, jednak tím, že pacienti výkon v celkové anestezii preferovali.

Otázkou ureteroskopie je problematika nezbytnosti zavedení double pig tailu po nekomplikovaném výkonu. V tomto souboru byl stent zaváděn v 60,50 %. Pokud odečteme 6,36 %, kdy byl stent zaváděn z důvodu komplikací při výkonu, pak docházíme k 54,14 % stentingu u nekomplikovaných výkonů, což je podstatně méně než u jiných autorů (Harmon – 70 %) (14).

Při hodnocení výsledků je zřejmé, že ureteroskopie dosahuje signifikantně nižší nutnosti opakovat výkon a podrobit se následným auxiliárním výkonům za cenu signifikantně vyššího výskytu komplikací během a po výkonu. Je však potřeba konstatovat, že nebyly zaznamenány žádné závažné komplikace při ureteroskopii (avulze ureteru, vznik striktury).

Hodnocení výsledků stone free rate ve třech měsících po terapii neprokazuje statisticky signifikantní rozdíl. Výsledky ureteroskopie oproti ESWL jsou však výrazně lepší, hodnotíme-li stav v odstupu 48 hodin po výkonu a při hodnocení pomocí efficacy quotientů.

V provedené studii bylo prokázáno, že ureteroskopie představuje efektivnější metodu oproti ESWL v terapii litiázy dolní třetiny ureteru. Ureteroskopie dosahuje okamžitého efektu s minimální nutností opakování výkonu a užití následných auxiliárních metod, vyjma nutnosti odstranit double pig tail zavedený při výkonu. Jistou nevýhodou ureteroskopie je užívání celkové anestezie a vyšší výskyt komplikací během a po výkonu, které však nejsou závažné.

ESWL má i přes horší efektivitu své místo v terapii zejména u pacientů preferujících méně invazivní výkon, či u pacientů rizikových s ohledem na celkovou anestezii.

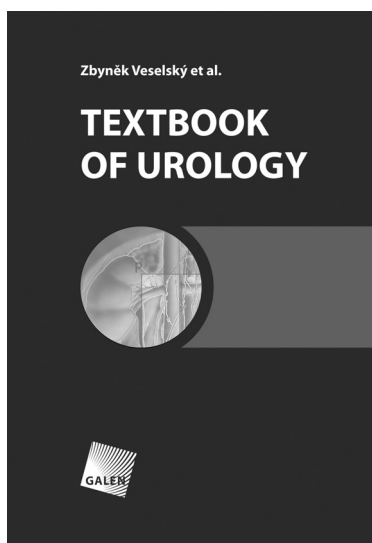
Zkratky

- ESWL – litotrypse mimotělní rázovou vlnou
(extracorporeal shock wave lithotripsy)
URS – ureteroskopie
EQ – koeficient úspěšnosti (efficacy quotient)

LITERATURA

- Andankar, M. G., Maheshwari, P. N., Saple, A. L. et al.: Symptomatic small non – obstructing lower ureteric calculi: comparison of ureteroscopy and extra corporeal shock wave lithotripsy. J. Postgrad. Med., 2001, 47, s. 177-180.
- Peschel, R., Janetschek, G., Bartsch, G.: Extracorporeal shock wave lithotripsy vs. ureteroscopy for distal ureteral calculi: A prospective randomized study. J. Urol., 1999, 162, s. 1909-1912.

3. **Strohmaier, W. L., Schubert, G., Rosenkranz, T., Weigl, A.:** Comparison of extracorporeal shock wave lithotripsy and ureteroscopy in the treatment of ureteral calculi: a prospective study. *Eur. Urol.*, 1999, 36, s. 376-379.
4. **Pearle, M. S., Nadler, R., Bercowsky, E. et al.:** Prospective randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureteroscopy for management of distal ureteral calculi. *J. Urol.*, 2001, 166, s. 1255-1260.
5. **Tolley, D. A., Wallace, D. M., Tiptaft, R. C.:** First UK consensus conference on lithotripter terminology – 1989. *Br. J. Urol.*, 1991, 67, s. 9-12.
6. **Denstedt, J. D., Clayman, R. V., Preminger, G. M.:** Efficacy quotient as a means of comparing lithotripters. *J. Endourol.*, 1990, 3, s. 100.
7. **Rassweiler, J., Köhrmann, K., Jünemann, K. P., Alken, P.:** Use of electromagnetic technology. In: Smith, A. D.: *Controversies in endourology*, W. B. Saunders Co., 1995, s. 95-106.
8. **Thuroff, S., Chaussy, C.:** First clinical experience and in situ treatment of ureteric stones using Lithostar Multiline lithotripter. *J. Endourol.*, 1995, 9, s. 367-370.
9. **Thuroff, S., Chaussy, C.:** Ureteral calculi. *In situ* ESWL treatment with booster technique. *Urologe A.* 1997, 36, s. 209-216.
10. **Anagnostou, T., Tolley, D.:** Management of ureteric stones. *Eur. Urol.*, 2004, 45, s. 714-721.
11. **Gettman, M. T., Segura, J. W.:** Management of ureteric stones: issues and controversies. *BJU Int.*, 2005, 95 (Suppl. 2), s. 85-93.
12. **Whitfield, H. N.:** The management of ureteric stones. Part II: therapy. *BJU Int.*, 1999, 84, s. 916-921.
13. **Cybulski, P. A., Joo, H., Honey, R. J.:** Ureteroscopy: anesthetic considerations. *Urol. Clin. North Am.*, 2004, 31, s. 43-47.
14. **Harmon, W. J., Sershon, P. D., Blute, M. L. et al.:** Ureteroscopy: current practice and long term complications. *J. Urol.*, 1997, 157, s. 28-32.



TEXTBOOK OF UROLOGY

Zbyněk Veselský et al.

Učebnice určená zejména anglicky mluvícím studentům lékařství shrnuje základní poznatky a zkušenosti autorů z oboru urologie. Vedle kapitol z urologie všeobecné a speciální obsahuje publikace i oddíl věnovaný historii a vývoji české urologické školy.

OBSAH:

Introduction • Editorial comment • 1. History of Urology in Bohemia • 2. General Urology (Urological examination • Basic urological surgery – overview • Basics of TNM and histological classification in urooncology) • 3. Special Urology (Congenital anomalies of the genitourinary tract • Urinary tract infections • Urinary stone disease – urolithiasis • Urinary tract obstructions • Urooncology • Urinary tract fistulas • Neurogenic voiding dysfunctions • Urological traumatology • Emergencies in urology • Erectile dysfunction • Andrology • Renal failure • Renal transplants •

General anaesthesia in urology • Physiological laboratory values) • Common abbreviations • Author • Index

Vydal Galén v roce 2006, ISBN 80-7262-400-8, format 155 x 225 mm, váz., bar., 3712 str., cena 490 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

PŮVODNÍ PRÁCE

Dlouhodobé výsledky uretroplastik s použitím bukální sliznice v různých modifikacích

¹Sobotka R., ^{1,2}Kočvara R.
¹Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
²IPVZ, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Zhodnocení dlouhodobých výsledků různého způsobu použití bukální sliznice u dlouhých či mnohočetných striktur nebo po rekonstrukci hypospadie.

Metody a výsledky. V letech 1995 až 2007 provedeno 49 uretroplastik s použitím bukální sliznice u pacientů ve věku 10 až 68 let, z toho 28 pacientů s komplikovanou recidivující strikturou; 35 nemocných podstoupilo plastiku metodou onlay s umístěním štěpu ventrálně u 8, dorzálně u 27; u 10 pacientů byl nahrazen celý obvod uretry ve dvou dobách. Délka štěpu se pohybovala od 30 do 80 mm, průměrně 63 mm, 4× použit duplexní štěp v délce maximálně 140 mm. Za 45 měsíců sledování (3–140) se vyskytlo šest významných restriktur (12,3 %), ve všech případech časně do patnácti měsíců od uretroplastiky. Otevřeně reoperováni 3 pacienti (6,1 %), 2 pacienti prodělali jednorázově optickou uretrotomii (4 %), 1 pacient docházel na dilatace uretry. Dvakrát recidiva následovala po ventrálním onlay (25 %), dvakrát po dorzálním onlay (7,4 %), u dvoudobých uretroplastik recidiva ve dvou případech (20 %). Píštěl jsme nezaznamenali u žádného pacienta. Použití duplexního štěpu proběhlo bez komplikací.

Závěry. Uretroplastika s použitím bukálního štěpu je dlouhodobě účinnou metodou s nízkým počtem komplikací, zejména při umístění štěpu dorzálně. Míra komplikací nesouvisí s délkou štěpu bukální sliznice, rozsahem plastiky ani lokalizací striktury.

Klíčová slova: uretroplastika, bukální sliznice, štěp.

ABSTRACT

Sobotka R., Kočvara R.: Long-term Results of Uretroplastic Operations Using Buccal Mucosa in Different Modifications

Background. Evaluation of long-term results of uretroplastic using buckle mucosa indicated in long and multiple strictures or after reconstruction of hypospadias is presented.

Methods and Results. 49 cases of uretroplastic with buccal mucosa graft were performed. 28 patients had complicated strictures after multiple endoscopic or reconstructive operations. Onlay uretroplastic was performed in 35 cases, including ventral graft placing in first 8 patients, afterwards dorsal grafts were performed in 27 patients. In 6 cases whole circumference of urethra was replaced in two steps. The length of buccal graft varied between 30 and 80 mm, aprox. 63 mm, duplex graft was used in 3 cases in max. length of 140 mm. In follow-up on an average 45 months (3–140 months) it has occurred 6 recurrences of stricture; the need of open reoperation was in 3 patients (12.3 %), 2 relative strictures were solved by optic urethrotomy (4 %). The reoccurrences appeared after ventral onlay in 2 cases (25%), after the dorsal onlay also in two cases (7,4 %), after two-steps uretroplastic there was 20 % (2 cases) of the reoccurrence rate. Duplex graft uretroplastics were in all cases without complications. Fistula has not occurred. All stricture recurrences were detected in period of 15 months.

Conclusions. Buccal mucosa graft uretroplastic is long-lasting effectiveness method with low complication rate, especially in dorsal graft placing. Complication rate does not cohere with the length of graft, uretroplastic extent, nor stricture localization.

Key words: uretroplastic, buccal mucosa, graft.

So.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 781–787.

Substituční uretroplastika je metodou volby v případě táhlých a mnohočetných striktur uretry, kde nelze provést resekci a anastomózu močové trubice. Optická uretrotomie bez následných dilatací v těchto případech vede k recidivě striktury uretry průměrně v 68 % případů, v penilní uretře až

v 84 %, pokud se jedná o táhlé striktury, rekurence je až 89 % (1). Při dobré kvalitě lokálních tkání a jejich dostatečném množství je možné pro rekonstrukci použít fasciokutánní lalok z předkožkové či penilní kůže (2). Použití volných štěpů z extragenitální kůže a sliznice močového měchýře má

vysokou mírou pozdních komplikací ve smyslu jizvení a chronické infekce při přítomnosti ochlupení s tvorbou kalcifikací (3, 4). Poprvé metodu popsal Humby v roce 1941 u jednoho chlapce (5). První série nemocných byly publikovány až počátkem 90. let minulého století (6, 7), v současné době jsou již k dispozici příznivé dlouhodobé výsledky použití této metody (8–12). Štěp z bukální sliznice se v současné době výhradně používá jako doplnění chybějícího obvodu uretry formou štěpu onlay (9–13). Nejlepší výsledky byly v posledních letech dosaženy modifikací této metody dorzálním umístěním štěpu (9, 13–14). Sdělení se zabývá použitím bukální sliznice při rekonstrukci zejména komplexních striktur uretry po opakovaných endoskopických výkonech při rozsáhlé spongiofibróze a u pacientů po neúspěšné plastice hypospadie v dětství a porovnává dlouhodobé výsledky různých technických postupů.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

V období leden 1995 až březen 2007 jsme provedli 49 uretroplastik s použitím bukální sliznice u nemocných ve věku 10 až 68 let (průměrně 49 let). U 28 pacientů se jednalo o komplikované recidivující striktury po předchozích rekonstrukcích pro striktury a hypospadie a po opakovaných optických uretrotomiích. Dvacet jedna pacientů mělo nekomplikovanou strikturu uretry, tzn. bez předchozí otevřené uretroplastiky s anamnézou maximálně jedné optické uretrotomie. Etiologie striktur uretry: po předchozí rekonstrukci uretry (18 nemocných), po předchozí katetrizaci či po endoskopickém výkonu (8 nemocných), traumatická etiologie (5 nemocných), uretritida (6 nemocných). U ostatních 9 případů je etiologie neznámá. Striktura byla prokázána 24× v prebulbární a bulbární oblasti, 16× v penilní oblasti, v 9 případech se pak jednalo o táhlé striktury až panstenózy uretry. U 36 pacientů se použila uretroplastika onlay technikou publikovanou dříve (13); z toho u osmi prvních pacientů s ventrálně umístěným štěpem, u dalších 27 nemocných s dorzálně umístěným štěpem. U deseti pacientů byl nahrazen bukální sliznicí celý obvod uretry ve dvou dobách. V první době byla striktura marsupializována a chybějící část ploténky nahrazena bukálním štěpem, tubulizovaným až ve druhé době. V posledním roce byl u 3 pacientů štěp umístěn jako dorzální inlay bez mobilizace uretry. Po obnažení byla zúžená uretra ventrálně otevřena, ploténka striktury discidována uprostřed podélně až do zdravé uretry; místo discize uvolněno do stran a vložen štěp z bukální sliznice, který fixován k tělesům. Takto byla ploténka „augmentována“. Délka použitého štěpu se pohybovala od 30 do 80 mm, průměrně 63 mm, 5× byl použit duplexní štěp v délce maximálně 140 mm. Po výkonu první 4 dny byla zajištěna maximální imobilizace štěpu – kompresivní obvaz a prevence erekcí. U dvoudobých plastik byl v první době kompresivní obvaz ponechán sedm až deset dnů. Odvod moče je zajištěn epicystostomií na 21 dnů.

VÝSLEDKY

Délka sledování dosáhla průměrně 45 měsíců (3–140 měsíců). Restrikturu jsme zjistili u 6 nemocných (12,3 %). Při použití ventrálního štěpu onlay se vyskytla striktura u 2 z 8 nemocných (25 %), u dorzálního štěpu onlay u dvou z 27 nemocných (7,4 %) a u dvoudobých uretroplastik u 2 nemocných z 10 (20 %). U všech pacientů se jednalo o komplexní

striktury. U nekomplikovaných striktur uretry k recidivě u žádného pacienta nedošlo. Tři restriktury si vyžádaly otevřenou reoperaci, z toho 2× reoperace byla provedena pomocí nového štěpu z bukální sliznice, 1× metodou inlay-onlay s použitím penilní kůže. Další 2 pacienti podstoupili jednorázově optickou uretrotomii. Jeden pacient s relativní restrikturou je na režimu autodilatace. Restriktury se objevily 3× v bulbární oblasti, 1× striktura postihla oblast glandu, 1× vznikla v oblasti proximálního napojení štěpu, u posledního pacienta se zúžilo ústí marsupializované neouretry. Při recidivě striktury se jednalo vždy o časnou komplikaci do patnácti měsíců od uretroplastiky. Při použití duplexního dorzálního štěpu jsme komplikaci nezaznamenali. U jednoho pacienta se v průběhu sledování objevila nová striktura mimo oblast vlastního štěpu bukální sliznice. Časnou komplikací byla 1× drenáž hematomu a 1× epidermolýza. Rozvoj pištěle ani dehiscenci rány jsme v našem souboru neprokázali.

Soubor pacientů s výsledky je shrnut v tabulce 1.

DISKUZE

V 60. a 70. letech minulého století se zejména k rekonstrukci hypospadií hojně využívaly štěpy z extragenitální kůže (Nove-Josserand) nebo kůže šourku (3, 15, 16). Výhodou metody bylo dostatečné množství materiálu a jeho snadné získání. Metoda má však neuspokojivé dlouhodobé výsledky s jizvením a retrakcí rekonstruované uretry, která tímto zmenšuje svůj kalibr, dochází k rozvoji recidivujících infekcí a vzniku kalcifikací na ochlupení (3, 15). Toto vedlo k opuštění této metody. Sliznice močového měchýře je přizpůsobená trvalému smáčení močí a nemá folikuly. Slabší epitelální vrstva a silnější lamina propria mucosae oproti bukální sliznici vede k nedobrym dlouhodobým výsledkům opět s retrakcí ploténky. Nevýhodou je také neschopnost získávání tohoto materiálu, což nepřiměřeně prodlužuje a zatěžuje operační výkon (4). Proto se začaly více využívat fasciokutánní laloky z prepuciální a penilní kůže jak k rekonstrukci hypospadiie, tak striktur uretry s dobrými dlouhodobými výsledky u 80 až 90 % nemocných (2, 17, 18). Nižší kvalita tkáně u striktur uretry spojená s výskytem balanitis xerotica obliterans je nejspíše příčinou recidiv striktur deset až patnáct let po rekonstrukci fasciokutánním lalokem (19). Použití kožních laloků je tedy kontraindikováno za přítomnosti balanitis xerotica obliterans zejména z důvodu insuficientního cévního zásobení a špatné kvality vlastního epitelu kůže. Problém nastává i u pacientů po cirkumcizi, u kterých není dostatečné množství použitelného materiálu. Použití štěpů z bukální sliznice v řešení komplikovaných striktur uretry bylo zavedeno do praxe v průběhu 90. let 20. století (20). Je indikováno u pacientů s dlouhými či mnohočetnými strikturami uretry, k rekonstrukci stavů po neúspěšné plastice hypospadiie, při nedostatku kvalitních lokálních tkání a při nálezu balanitis xerotica obliterans či lichen sclerosus. Výhodou bukální sliznice je nejen její relativní dostatek u všech pacientů, ale hlavně její vlastnosti. Vyznačuje se silnou epitelovou vrstvou bohatou na elastin, lamina propria mucosae je naopak tenká, usnadňující kvalitní inoskulaci a revaskularizaci štěpu – na rozdíl od sliznice močového měchýře a kůže. Imunologické vlastnosti blízké uroteli a vysoká kapilární denzita jsou též výhodou. Na dobrém

Tab. 1. Soubor pacientů a výsledky

Pacient/ ročník	příčina striktury	předchozí operace	lokalizace / délka	typ operace / lokalizace štěpu	komplikace	výsledek	reoperace	délka sledování
1971	po rekonstrukci	operace hypospadie 1x, OUTI 2 x, marsupializace uretry	skrotální	ventrální onlay 60 mm		dobrý		139
1971	po rekonstrukci	operace hypospadie 3x, OUTI 1x	glandulární, koronární	ventrální onlay 30 mm		dobrý		140
1976	po rekonstrukci	MAGPI, OUTI 1x	glandulární, koronární, penilní	ventrální onlay 35 mm		dobrý		140
1962	postinfekční	OUTI 5x	skrotální, bulbomembranozní	ventrální onlay 80 mm		dobrý		126
1957	posttraumatická	OUTI 7x	bulbomembranozní	ventrální onlay 40 mm		relativní striktura po 3 letech v místě		
1973	po katetrizaci	OUTI 3x	bulbomembranozní	ventrální onlay 70 mm		dobrý	OUTI 1x	127
1949	po katetrizaci	plastika hypospadie, otevřená plastika, uretrografie, OUTI 6x, inzerce uretrálního stentu	skrotální, bulbární	ventrální onlay 50 mm		dobrý	OUTI 9/1997, onlay penilní	135 119
1935	po katetrizaci	otevřené plastiky 4x, OUTI 3 x	penilní	ventrální onlay 40 mm		dobrý		119
1965	neznámá	OUTI 11x	skrotální, bulbární	dorzální onlay 50 mm		restriktura za 11 měsíců v místě štěpu bulbárně		108
1977	po katetrizaci	OUTI 1x	bulbární	dorzální onlay 50 mm		dobrý		103
1985	neznámá	OUTI 3x	bulbární	dorzální onlay 60 mm		dobrý		45
1975	po endoskopii	URS, OUTI 1x	bulbární, prebulbárně 3 cm	dorzální onlay 50 mm		dobrý		75
1987	po rekonstrukci	plastika hypospadie, opakované meatoplastiky	penilní	2 doby - 1.doba: 40 mm dorzální onlay, 2. doba - tubulizace 50 mm dorzální onlay		restriktura za 14 měsíců v oblasti štěpu	reoperace s použitím bukální sliznice	56
1935	po katetrizaci	dlouhodobá inzerce PK v r. 1944, opakované otevřené uretroplastiky 2x, OUTI 2x, uretrografie 2x	bulbární	50 mm dorzální onlay		dobrý		50
1953	po rekonstrukci	plastika hypospadie, meatoplastika	penilní	duplexní štep 50 mm a 60 mm dorzální onlay, 2 doby, ve skrotu - provedena evakuace a drenáž šourku		dobrý		48
1964	po rekonstrukci	operace pro hypospadii s pístějí penoskrotální, 1x otevřená plastika, opakované dilatace	panstenoza	50 mm dorzální onlay		dobrý		47
1941	postinfekční	OUTI 1992, dilatace	bulbární	60 mm dorzální onlay		dobrý		47
1949	po rekonstrukci	reoperace bukální sliznice	bulbární	60 mm dorzální onlay		dobrý		42
1969	neznámá	sine	penoskrotální	60 mm dorzální onlay		dobrý		42
1945	neznámá	meatoplastika 1x	bulbární, penilní	duplexní štep 60 a 70 mm, dorzální onlay		dobrý		41
1975	po rekonstrukci	operace pro hypospadii, otevřená plastika, OUTI 1x, opakované dilatace, inzerce uretrálního stentu	penoskrotální	60 mm dorzální onlay		dobrý		41

Pokračování tabulky na s. 784

Tab. 1. – II. část

Pacient/ ročník	příčina striktury	předchozí operace	lokalizace / délka	typ operace / lokalice štěpu	komplikace	výsledek	reoperace	délka sledování
1942	posttraumatický	OUTI 2x, uretrografie a marsupializace distální uretry	bulbární, penilní	2 doby - 1. doba 70 mm dorzální onlay 2. doba: tubulizace		dobrý,	striktura prebulbárně MIMO oblast štěpu (OUTI)	38
1942	postkatetrizační	OUTI 7x, uretrografie, otevřená plastika	penilní	50 mm dorzální onlay, marsupializace		relativní striktura v oblasti štěpu		34
1975	postinfekční	OUTI 1x	penoskrotální, prebulbárně	65 mm dorzální onlay		dobrý		29
1985	neznámá	OUTI 1x	bulbární	60 mm dorzální onlay		dobrý		29
1980	po rekonstrukci	po operaci hypospadie, otevřené plastiky 2x, meatoplastika	panstenoza	2 doby - 1. doba: 70 mm dorzální onlay 2. doba: tubulizace	epidermolyza	dobrý		28
1987	po rekonstrukci	operace hypospadie, OUTI 2x, TIP, meatoplastika.	penilní	2 doby - 1. doba: 40 mm dorzální onlay 2. doba: tubulizace		dobrý		26
1949	neznámá	sine	bulbární	65 mm dorzální onlay		dobrý		24
1970	po endoskopii	4x URS, OUTI 1x	panstenoza	75 mm dorzální onlay		dobrý		23
1976	postinfekční	sine	prebulbární, penoskrotální	45 mm dorzální onlay		dobrý		22
1947	po rekonstrukci	operace hypospadie x (Nové Josserand), OUTI 1	panstenoza	60 mm dorzální onlay		relativní restenoz a bulbární uretry	autokalibrace	20
1986	po rekonstrukci	operace hypospadie, x otevřená plastika 1	penilní	50 mm dorzální onlay	částečná retrakce štěpu	dobrý		19
1943	neznámý	sine	penilní	70 mm dorzální onlay		dobrý		18
1964	neznámá	meatoplastika	panstenoza	50 mm dorzální onlay	hnisavá sekrece ranou - zhojeno	dobrý		17
1977	neznámá	OUTI 1x	bulbární	50 mm dorzální onlay		dobrý		15
1983	postinfekční	sine	bulbární	50 mm dorzální onlay		dobrý		12
1939	neznámá	sine	penilní	duplexní štep 65 a 75 mm		dobrý		12
1970	po rekonstrukci	operace hypospadie (Nové Josserand), marsupializace uretry, otevřená plastika	panstenoza	dorzální inlay 75 mm		dobrý		10
1942	posttraumatický	2. doba bukální sliznice	panstenoza	UPL sec Duplay - II. doba bukální sliznice inlay-onlay 60 mm		dobrý		10
1949	postinfekční	sine	bulbární, penoskrotální	60 mm dorzální onlay		dobrý		8
1955	posttraumatická,	dlouhodobá inzerce PK po fraktuře pánve, OUTI 1x	penoskrotální	60 mm dorzální onlay		dobrý		8
1957	postkatetrizační	OUTI 3x, uretrografie	penoskrotální	dorzální inlay 60 mm		dobrý		7
1949	posttraumatická	operace hypospadie (Nové Josserand), otevřená plastika 2x	panstenoza	dorzální inlay 65 mm		dobrý		7
1971	po rekonstrukci	operace hypospadie (Nové Josserand), opakované otevřené plastiky, marsupializace uretry skrotálně	bulbární, marsupializace uretry skrotálně	patc. resekce a anastomoz a bulb. uretry, dorzální onlay 20 a 30 mm		dobrý		13
1971	po rekonstrukci	2. doba bukální sliznice	glandulární	UPL sec Duplay - II. doba bukální sliznice ploténka discidována uprostřed,		dobrý		8
1987	po rekonstrukci	reoperace bukální sliznice	panstenoza	dorzální inlay 30 mm		dobrý		5
1951	po rekonstrukci	operace hypospadie (Nové Josserand), 5 x otevřená plastika, marsupializace uretry	panstenoza	dorzální inlay duplexní štep 2 x 60 mm		dobrý		4
1979	posttraumatická	OUTI 4x	penoskrotální až prebulbárně	60 mm dorzální onlay		dobrý		4
1997	dysgeneze ZG, pravý hermafroditismus, 46 XY / 46 XX	stáv po inlay - onlay	1. doba - 40 mm dorzální onlay opak 1. doba - 20 x 25 mm dorzální onlay		zizivení, resp. retrakce štěpu	dobrý		3



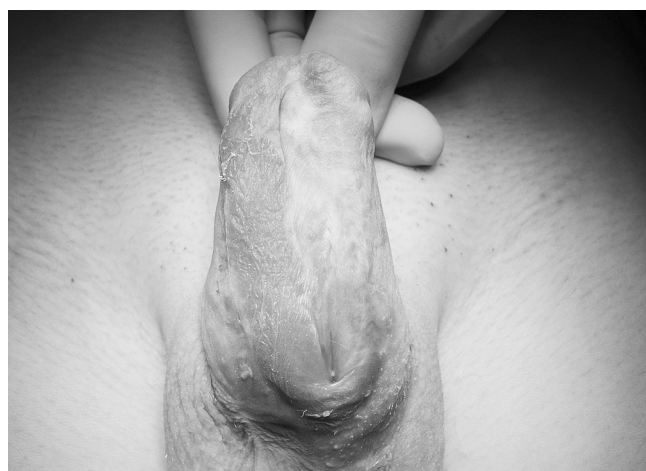
Obr. 1. Štěp bukální sliznice metodou dorzálního onlay



Obr. 2. Stav před operací – balanitis

přihojení štěpu a jeho výživě se ovšem podílí nejen vlastností vlastní substituční tkáně, ale i kvalita tkáně lůžka. Vaskularizace štěpu může být ovlivněna i komorbiditami pacienta a zhoršena zejména v terénu generalizované aterosklerózy, ischemické choroby a při diabetické angiopatii. Samotný věk pacienta neovlivňuje výsledky metody (21). Výsledky však zhoršuje počet předchozích optických uretrotomií a rozsah spongiofibrózy, což je evidentní i z našeho souboru pacientů, kde až jedenáct optických uretrotomií bylo v anamnéze u dvou ze tří nemocných s následnou recidivou striktury. Ventrálně uložené štěpy mají horší výsledky ve většině publikovaných prací, stejně jako v našem souboru (9, 10, 22). Spongiofibróza většinou neumožňuje kvalitní krytí štěpu.

Barbagli uveřejnil v roce 1996 koncepci dorzálního uložení štěpu s dobrými výsledky (14). Na našem pracovišti jsme začali časně provádět umístění štěpu dorzálně ve formě



Obr. 3. Stav po 1. době – přihojený štěp bukální sliznice (dvoudobá operace)



Obr. 4. Definitivní stav po 2. době bukální sliznice

onlay. Výhodou této metody je lepší mechanická podpora a permanentní roztážení štěpu fixací ke kavernózním tělům. Tato fixace štěpu a zároveň lépe vaskularizované lůžko tvořené kavernózními těly umožňuje dobré přihojení štěpu. Úspěšnost dorzálně uloženého štěpu bukální sliznice dosahuje na homogenním souboru pacientů při sledování průměrně 38 měsíců až 96 %, dorzálně uložený kožní štěp má jen 85 % úspěšnost (8, 9). Mírně horší výsledky jsou publikované většinou autorů v oblasti penilní uretry, kde již chybí musculus bulbospongiosus (23). Deepak Dubey et al. uveřejnili srovnávací práci použití štěpu z bukální sliznice u 92 pacientů v různých částech přední uretry, včetně fossa navicularis, a neshledali rozdíly v úspěšnosti metody (24). Podmínkou však je umístění štěpu bukální sliznice v penilní uretře dorzálně a tím dosažení vyšší pravděpodobnosti dobré neovaskularizace a přihojení. Nevýhodou této metody je však to, že při uvolňování spongiózního tělesa dorzálně je třeba přetnout i některé perforující cévy vstupující do toho tělesa. Modifikaci Barbagliho dorzální uretrotomie uveřejnil Asopa, dorzální naší štěpu provádí přes ventrální sagitální uretrotomii, čímž nemusí uretru rotovat a mobilizovat, a tedy nepoškozuje a nepřetíná perforující cévy, zajišťující krevní zásobení uretry (25). Metodu jsme úspěšně provedli u našich 3 nemocných se strikturou penilní uretry. V bulbární lokalizaci je nevýhodou incize masivního bulbu s dopro-

vodným krvácením. Na základě porovnání již dlouhodobých výsledků lze shrnout, že penilní kůže i bukální sliznice jsou excelentní materiály vhodné k substituční uretroplastice s odpovídajícími dlouhodobými výsledky (26). Raber provedl prospektivní studii srovnávající dorzální onlay uretroplastiku s použitím kožního štěpu a bukální sliznice v bulbární oblasti u 30 pacientů, etiologie striktury uretry byla neznámá či postkatetrizační, striktury vždy nekomplikované. Doba sledování dosáhla průměrně 51 měsíců. Neprokázal statisticky významný rozdíl při použití kožního štěpu a bukální sliznice (úspěšnost štěpu z bukální sliznice 85 %, úspěšnost laloku z penilní kůže 76 %) (27). U panstriktury uretry je vždy koincidence zánětlivého procesu či balanitis xerotica obliterans v okolí a použití kožního penilní štěpu či laloku je kontraindikováno. V těchto případech je preferovanou metodou uretroplastika s použitím bukální sliznice (28).

V případě rekonstrukce uretry po neúspěšných operacích hypospadiie jednodobé uretroplastiky s použitím kožního štěpu či bukální sliznice dosahují stejného úspěchu kolem 80 %. Úspěšnost dvoudobých výkonů dosahuje průměrně jen cca 67 % (29). Pokud se i přesto vícedobá uretroplastika provádí, mělo by být prioritní použití bukální sliznice; v této modifikaci kožní štěpy mají mnohem horší výsledky (82 % vs. 50 %) (29). Nahradit celý obvod uretry z bukální sliznice se nedoporučuje. Tubulizované štěpy mají ve srovnání s dorzálně umístěnými štěpy z bukální sliznice výsledky horší cca o 10–15 % z důvodu obtížnějšího připojení k vaskularizovanému lůžku (30). Alternativou je zde dvoudobá uretroplastika, zejména u delších striktur v oblasti penilní uretry. V první době se rozprostře ploténka na kavernózní těleso, po 3–6 měsících, kdy již odezní veškeré zánětlivé reakce je tato ploténka tubulizována (16, 28). U delších striktur uretry lze též použít duplexní štěpy a tím dosáhnout maximální možné délky rekonstruovaného úseku. Alternativním materiálem použitelným k rekonstrukci uretry je SIS (porcine small intestinal submucosa), krátkodobé a zatím ojedinělé výsledky jsou srovnatelné s použitím bukální sliznice a fasciokutaních laloků. Zvláště je tato metoda výhodná u pacientů s bulbární a bulbopenilní strikturou uretry bez jakékoli předchozí otevřené operace (31). K nejzávažnějším komplikacím patří rozvoj restriktury, vznik píštěle a u dvoudobých uretroplastik riziko nepřipojení štěpu či jeho retrakce v první době. Na velkých souborech nemocných se restriktura vyskytla v rozmezí 13–17 % (9, 26), lepší výsledky má dorzální uložení štěpu; záleží rovněž na tom, zda do souboru byli zahrnováni i pacienti s komplikovanými strikturami uretry či nikoli.

Restriktura v distální anastomóze při použití štěpu z bukální sliznice svědčí pro špatné připojení při nedostatečně vaskularizovaném lůžku na rozdíl od striktury v proximálním napojení, která má většinou za vinu podcenění rozsahu onemocnění. Spongiofibróza ve většině případů dosahuje až o 1,5 cm výše než vlastní striktura (11). Většina restriktur se objevuje v rozmezí 12–24 měsíců od rekonstrukce, na pozdější vznik striktury má podíl spíše progresivně vyvolávajícího onemocnění. (12). V uváděném souboru se veškeré restriktury vyskytly do období 15 měsíců pooperačně. Rozvoj píštěle je po uretroplastice s bukální sliznicí narozdíl od kožních štěpů raritní komplikací, u celkového počtu 135 pacientů celkem pěti autorů se vyskytly pouze dvě

uretrokutánní píštěle. V našem souboru jsme rozvoj píštěle nezaznamenali, od čtvrtého pooperačního dne provádíme pravidelně proplachy neouretry roztokem Pamykoinu® zavedeným uretrálním splintem. V místě získávání štěpu bukální sliznice kromě přechodného dyskomfortu a eventuálně přechodné parestázie nedochází v naprosté většině k závažnějším komplikacím. Poněkud vyšší dyskomfort a mírně vyšší riziko jizvení je při získávání štěpu z vnitřní strany rtu. Mezi nejzávažnější možné komplikace patří poškození nervu facialis a ductus paroticus (32), tuto komplikaci jsme neměli u žádného z nemocných.

ZÁVĚR

Uretroplastika s použitím bukálního štěpu je dlouhodobě účinnou metodou s nízkým počtem komplikací, zejména při umístění štěpu dorzálně, kdy se fixací štěpu ke kavernózním tělesům snižuje riziko retraktivity štěpu, zlepšuje kvalita výživy štěpu a snižuje míru pooperačních komplikací. Metoda je vhodná a účinná i u nemocných s komplexními recidivujícími strikturami uretry a dále u pacientů s nedostatkem kvalitních lokálních tkání použitelných pro uretroplastiku. Dvoudobá rekonstrukce je akceptabilní u pacientů s komplexními strikturami zejména penilní uretry, preferuje se použití bukální sliznice. Míra komplikací v souboru nesouvisela s délkou štěpu bukální sliznice, rozsahem plastiky ani lokalizací striktury, spíše s rozsahem spongiofibrózy a počtem předchozích operací, zejména pak optických uretrotomií. Sledování pacienta je nejdůležitější v prvních osmnácti měsících, kdy je nejrizikovější období pro rozvoj restriktury, dále již počet restriktur v našem souboru v souladu s literaturou nepřibýval.

LITERATURA

1. **Pansadoro, V., Emiliozzi, P.:** Internal urethrotomy in management of anterior urethral strictures: long-term follow up. *J. Urol.*, 156, 1996, s. 73-75.
2. **Kočvara, R., Dvořáček, J., Kříž, J.:** Uretroplastika stopkatým lalokem onlay v léčbě striktur uretry. *Rozhl. Chir.*, 77, 1998, s. 493-496.
3. **Devine, P. C. et al.:** Use of full-thickness skin grafts in repair of urethral strictures. *J. Urol.*, 90, 1963, s. 67-71.
4. **Kinkead, T. M., Borzi, P. A., Duffy, P. G., Ransley, P. G.:** Long-term follow-up of bladder mucosa graft for male urethral reconstruction. *J. Urol.*, 151, 1994, s. 1056-1058.
5. **Humby, G.:** A one-stage operation for hypospadias. *Br. J. Surg.*, 29, 1941, s. 84-92.
6. **Burger, R. A., Muller, S. C., El-Damanhoury, H.:** The buccal mucosal graft for urethral reconstruction: a preliminary report. *J. Urol.*, 147, 1992, s. 662-664.
7. **Dessanti, A., Rigamonti, W., Merula, V.:** Autologous buccal mucosa graft for hypospadias repair: an initial report. *J. Urol.*, 147, 1992, s. 1081-1083.
8. **Bhargava, S., Chapple, C. R.:** Buccal mucosal urethroplasty: is it the new gold standard? *BJU-Int.*, 2004, 93, s. 1191-1193.
9. **Barbagli, G., Palminteri, E., Guazzoni, G. et al.:** Bulbar urethroplasty using buccal mucosa grafts placed on the ventral, dorsal or lateral surface of the urethra: are results affected by the surgical technique? *J. Urol.*, 2005, 174, s. 955-957.

10. **Heinke, T., Gerharz E. W., Bonfig, R., Riedmiller, H.:** Ventral onlay urethroplasty using buccal mucosa for complex stricture repair. *Urology*, 2003, 61, s. 1004-1007.
11. **Elliot, S. P., Metro, M. J., McAninch, J. W.:** Long-term follow-up of the ventrally placed buccal mucosa onlay graft in bulbar urethral reconstruction. *J. Urol.*, 2003, 169, s. 1754.
12. **Barbagli, G., Palminteri, E., Lazzeri, M., Turini, D.:** Interim outcomes of dorsal skin graft bulbar urethroplasty. *J. Urol.*, 2004, 172, s. 1365-1367.
13. **Kočvara, R., Dvořáček, J., Kříž, J.:** Použití bukální sliznice v rekonstrukci uretry. *Česká Urologie*, 1999, 1, s. 18-21.
14. **Barbagli, G., Selli, C., Tosto A., Palminteri, E.:** Dorsal free graft urethroplasty. *J. Urol.*, 1996, 155, s. 123.
15. **Nove Josserand, G.:** Late results of urethroplasty by tunelization and a dermoepidermal graft in severe forms of hypospadias and epispadias. *J. Urol.*, 1914, 5, s. 393.
16. **Johanson, B.:** Reconstruction of male urethra in strictures: application of the burried intact epithelium technic. *Acta chir. scand.*, 1953, 105 (Suppl.), s. 176.
17. **Kočvara, R., Dvořáček, J.:** Chirurgická úprava hypospadiie živěním lalokem onlay. *Rozhl. Chir.*, 1995, 74, s. 322-326.
18. **Kočvara, R., Dvořáček, J., Dítě, Z. et al.:** Dlouhodobé výsledky rekonstrukce hypospadiie pomocí vaskularizovaných laloků a tubulizace incidované ploténky – 588 případů. *Čas. Lék. čes.*, 2005, 144 (Suppl. 2), s. 7-11.
19. **Mundy, A. R.:** Uretroplastiky při strikturách uretry. In: *Pokroky v urologii*, ed. Jarolím, Ammirati Puris Lintas, Praha, 1996, s. 45-46.
20. **Buerger, R. A., Mueller, S. C., El-Damanhoury, H. et al.:** The buccal mucosa graft for urethral reconstruction: a preliminary report. *J. Urol.*, 1992, 147, s. 662-664.
21. **Santucci, R. A., McAninch, J. W., Mario, L. A. et al.:** Urethroplasty in patients older than 65 years: indications, results, outcomes and suggested treatment modifications. *J. Urol.*, 2004, 172, s. 201-203.
22. **Alsifaki, N. F., Arrendondo, S. A., Mc Aninch, J. W.:** The efficacy of penile fasciocutaneous flaps in the treatment of urethral strictures caused by BXO. *J. Urol.*, 2004, 171, s. 70A.
23. **Wessels, H., McAninch, J. W.:** Current controversies in anterior urethral stricture repair: free-graft versus pedicled skin-flap reconstruction. *World J. Urol.*, 1998, 16, s. 175-180.
24. **Dubey, D., Kumar, A., Mandhani, A. et al.:** Buccal mucosal urethroplasty: a versatile technique for all urethral segments. *BJU-Int.*, 2005 95, s. 625-629.
25. **Asopa, H. S., Garg, M., Singhal, G. G. et al.:** Dorsal free-graft urethroplasty for urethral stricture by ventral sagittal urethrotomy approach. *Urology*, 2001, 58, s. 657-659.
26. **Alsikafi, N. F., Eisenberg, M., McAninch, J. W.:** Long-term outcomes of penile skin graft versus buccal mucosal graft for substitution urethroplasty of the anterior urethra. *J. Urol.*, 2005, 173 (Suppl. 4), s. 87.
27. **Raber, M., Naspro, R., Scapaticci, E. et al.:** Dorsal onlay graft urethroplasty using penile skin or buccal mucosa for repair of bulbar urethral stricture: results of a prospective single center study. *Eur. Urol.*, 2005, 48, s. 1013-1017.
28. **Venn, S. N., Mundy, A. R.:** Urethroplasty for balanitisxerotica obliterans. *Br. J. Urol.*, 1998, 81, s. 735-737.
29. **Barbagli, G., De Angelis, M., Palminteri, E., Lazzeri, M.:** Failed hypospadias repair presenting in adults. *Eur. Urol.*, 2006, 49, s. 887-895.
30. **Mehrsai, A., Djaladat, H., Salem, S. et al.:** Outcome of buccal mucosal graft urethroplasty for long and repeated stricture repair. *Urology*, 2007, 69, s. 17-21.
31. **Fiala, R., Vidlář, A., Vrtal, R. et al.:** Porcine small intestinal submucosa graft for repair of anterior urethral strictures. *Eur. Urol.*, 2007, 51, s. 1702-1708.
32. **Kamp, S., Knoll, T., Osman, M. et al.:** Donor-site morbidity in buccal mucosa urethroplasty: lower lip or inner cheek? *Br. J. Urol.*, 2005, 96, s. 619-623.

Glykosylace jako významný regulátor smrti

T-buněčné procesy jako aktivace, diferenciace, homing jsou kontrolovány regulovanou glykosylací. Přitom jsou generovány nebo maskovány ligandy pro endogenní lectiny. Autoři ukazují, že stimuly pro T_H1 , T_H2 či T_H17 , který produkuje IL-17, může různě regulovat glykosylaci T_H buněk a moduluje vazebnou schopnost vůči galektinu-1, což je

protein vázající glykan s protizánětlivou aktivitou. Ačkoliv T_H1 - a T_H17 diferencované buňky exprimují na povrchu glykany kritické pro buněčnou smrt, indukovanou galektinem-1, buňky jsou na svém povrchu vůči galektinu chráněny diferenciální sialyací glykoproteinů. Tomu odpovídá nález u galektin-1 deficientních myši, u nichž nastupuje silnější odpověď T_H1 a T_H17 a také pohotovější příjem autoimunitních neuro onemocnění. Nálezy identifikují molekulární spojkou mezi

diferenciální glykosylací T-buněk, náchylností ke smrti a ukončení zánětlivé odpovědi.

Literatura:

Toscano et al.: Differential glycosylation of T_H1 , T_H2 and T_H17 effector cells selectively regulates susceptibility to cell death. *Nature Immunology*, 2007, 8, s. 825-834.

P. Barták

PŮVODNÍ PRÁCE

Detekce karcinomu prostaty transrektální ultrasonograficky cílenou biopsií na Urologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze: analýza 1464 pozorování

¹Šafařík, L., ¹Novák, K., ¹Stolz, J., M., ²Zlatohlávek, J., ¹Pešl M.,
¹Babjuk, M., ¹Pavlík, I., ¹Hanuš, T., ¹Dvořáček J.

¹Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

²Matematicko-fyzikální fakulta UK, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Včasná diagnostika karcinomu prostaty je stále ještě nejdůležitějším faktorem nádorově specifického přežití u nemocných postižených touto malignitou. Při neznalosti etiologie a markerů rychlosti nádorové progresy jen včasný záchyt onemocnění ohraničeného pouze na orgán, v tomto případě prostatu, může zachránit nemocnému život.

Metody a výsledky. V průběhu 7 let bylo provedeno 1464 transrektálních biopsií prostaty u 1302 nemocných. U všech byl zjištěn věk, výsledek digitálního rektálního vyšetření (DRE – pozitivní nebo negativní), objem prostaty ultrazvukem (ccm), celkové PSA v periferní krvi (ng/ml) a u většiny i poměr volné frakce PSA a celkového PSA (%). Na rozdíl od dříve užívané lineární regrese jsme užíli logistické regrese, neboť pouze věk byl lineárním regresorem a DRE bylo regresorem diskrétním, nabývajícím jen 2 možných hodnot (pozitivní nebo negativní). Výsledkem byla ROC křivka, jež ohraničuje plochu, která odráží vztah mezi senzitivitou a specifitou jakéhokoliv markeru. Multifaktoriální logistická regrese pak dosáhla nejlepších výsledků při hodnotě přes 0,8 ve všech testovaných věkových kategoriích s odchylkou maximálně 8 %, což se dříve nikdy nepodařilo.

Závěry. Přes stovky sdělení publikovaných na toto téma se dosud nepodařilo ujednotit názory, kdy a za jakých podmínek přesně indikovat biopsickou punkci prostaty. Autoři na základě podrobného rozboru 1464 zdokumentovaných pozorování u relativně homogenní populace nabízejí počítačový model, vycházející z kombinace biologických a statistických metod, jenž je schopen určit až 9 z 10 pozorování správně.

Klíčová slova: karcinom prostaty, včasná diagnostika, počítačový model.

ABSTRACT

Šafařík, L., Novák, K., Stolz, J. et al.: Detection of Prostate Cancer by Ultrasonographically-guided Transrectal Prostate Biopsies at the Department of Urology of the First Faculty of Medicine, Charles University and General Teaching Hospital in Prague, Analysis of 1464 Cases

Background. Early diagnostics of prostate cancer is still the most important factor in tumor-specific survival of patients harbouring this malignant disease. Without better understanding of the etiology and without relevant markers of the disease progression, only the early diagnostics of organ-confined disease can save the patient's life.

Methods and Results. Throughout 7 consecutive years, 1464 transrectal prostate biopsies in 1302 patients were performed. In all cases, the age, DRE (positive or negative), prostatic volume (ccm), total PSA in peripheral blood (ng/ml) were assigned, as well as free/total PSA ratio (%) in most of them. Apart from previously used linear regression, we applied logistic regression, since only age grows linear and DRE is determined only as positive or negative. The surrogate endpoint was ROC, which determines the area applying to the relations of sensitivity and specificity of any marker. Multifactorial logistic regression then reached best results at values over 0.8 in all tested age categories with maximal deviation of 8%, which had not been achieved before.

Conclusions. Despite hundreds of papers published on this topic, the question of when and how the patient is indicated to the biopsy of the prostate has not been solved. A computer driven model based on 1464 documented examinations on the relatively homogeneous population is presented. On the basis of the combination of biological and statistical methods, the model can give correct predictions in 9 out of 10 cases.

Key words: prostate cancer, early diagnostics, computer model.

Ša.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 788–792.

Diagnostika karcinomu prostaty (KP) stále spočívá na histologickém průkazu buněk adenokarcinomu v punktátech, které jsou odebírány invazivní cestou přímo z prostaty punkční jehlou. V minulosti byla technika často používána tru-cut jehla a přístupová cesta byla přes perineum. Koncem 80. let 20. století se však ustálila technika transrektální, ultrasonograficky kontrolované biopsie (Bx), která byla cílena do sextantů viditelných na průřezu prostaty při ultrasonografickém planimetrickém vyšetření rektální sondou (TRUS). Diskuze o tom, zda je KP hyper-, iso- nebo hypoechogenní, byly vyřešeny s tím, že variabilita TRUS nálezů neumožňuje jednoznačnou interpretaci z ultrasonografického obrazu, a proto je používána random technika, kdy byly odebírány vzorky přibližně ze středu každého ze 6 segmentů viditelného při TRUS (1–3). Později se zjistilo, že mnohem častěji (asi 3×) je adenokarcinom diagnostikován z periferie prostaty než ze střední části sextantu, a proto byly odběry centrovány spíše na okraj patřičné části. Otázka výtěžnosti TRUS Bx vždy přímo úměrně souvisela s věkem, celkovou hladinou PSA v séru (tPSA) a počtem odebraných vzorků, nepřímo úměrně s objemem prostaty. Výsledky byly ve většině případů zpracovávány lineární regresí, která dávala tyto veličiny do vzájemných souvislostí (4, 5). Technika odběru a metodika zpracování výrazným způsobem ovlivňuje procento dosažené detekce KP. Když odhlédneme od nečetných (a velmi drahých) skříninkových studií pro vybranou část populace, pak většina studií zaměřených na detekci KP byla provedena na základě vyšetření symptomatických osob (mikční symptomatologie, onkologická symptomatologie) nebo na základě informovaného souhlasu u poučených a symptomatických osob. Tyto skupiny mužů byly často kombinovány a byly vyhodnoceny výsledky TRUS Bx, které byly prováděny též různou technikou s různým počtem odebraných vzorků u různé populace (viz etnické rozdíly v detekci KP). Výsledky pak byly do značné míry odlišné s tím, že univerzální schéma zřejmě neexistuje. Přesto existují modely, které na základě klinicky dobře dostupných veličin jsou schopny předikovat pravděpodobnost výskytu KP u pacientů a ušetřit tak i dosti velké procento nemocných transrektální biopsie s minimálním rizikem výskytu KP (6). Je však nutné si uvědomit, že kromě skříninkových vyšetření většina uvedených prací nic neříká o incidenci a prevalenci KP v populaci, ale spíše o schopnosti zachytu KP ve vybrané populaci symptomatických a/nebo asymptomatických mužů danou metodou odběru vzorků. Při větším počtu lékařů podílejících se na odběru vzorků zde též hraje stále větší význam i lidský faktor (možné nestejně hodnocení a způsob odběru vzorků).

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Jak již bylo řečeno, většina modelů k predikci výskytu KP se opírá o multifaktoriální lineární regresí, přičemž jednotlivými faktory bývají věk, objem prostaty (případně jen její centrální zóny), digitální rektální vyšetření (DRE), celkové PSA detekovatelné v séru odebraného z periferní krve a jednotlivých jeho derivátů, např. volné frakce (fPSA), vázané frakce (cPSA), případně poměru volné a celkové frakce PSA (f/tPSA). V některých studiích jsou používány i kombinace faktorů, jako např. PSAD (denzity, tj. podíl objemu prostaty při ultrasonografickém vyšetření a tPSA). Přestože

vždy existuje možnost lidské chyby při stanovení jednotlivých faktorů – regresorů, statistické zpracování je schopné některé chyby vzájemně vykompenzovat, takže výsledek je pak udáván v pravděpodobnosti detekce s citlivostí zpravidla 95% (senzitivita) a různě vysokou specificitou, která je vždy mnohem nižší a je výrazem spíše přesnosti našeho odhadu z klinicky dostupných prebiopických dat.

Metodika diagnostiky KP na Urologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze se od výše uvedeného v několika rysech odlišuje. Především v tom, že byla odmítnuta *lineární regrese* jakožto metoda zpracování a nahrazena *regresí logistickou*. Důvod je prostý. Jediným lineárním (regresorem) je z výše uvedených pouze věk, ostatní jsou regresory exponenciální, případně nabývají deterministických hodnot (ano/ne), jako například DRE. K dalším významným faktorům podílejících se na vytvoření našeho prediktivního modelu patří skutečnost standardního schématu modifikované sextantové biopsie z periferie bazální, střední a apikální zóny prostaty na obou stranách a 2, případně 4 vzorků – pokud měla prostata > 50 ccm – při TRUS. Na odběrech vzorků u 1464 pacientů se podíleli maximálně 3 lékaři, takže riziko lidské chyby zde bylo výrazně omezeno zkušeností těchto pracovníků. Výsledky byly zpracovány s ohledem na věkovou rozvrstvení (dekády < 60, 60 – 70 a > 70 let) u relativně homogenní středoevropské populace indoevropského původu. Dalším limitujícím faktorem bylo omezení detekce KP tímto schématem jen na hodnoty tPSA 0–100, přičemž z praktických důvodů byly kromě celkového souboru rozděleny skupiny dle PSA 0–3,9, 4–9,9, 10–19,9, 20–39,9 a 40–100 ng/ml. Byl registrován poměr f/tPSA a z histologie kromě Gleasonova skóre (GS) byly zaznamenány údaje i o histologicky přítomném zánětu (Inflam), výskytu *high grade PIN*, který je obecně považován za prekancerózu a počty opakovaných biopsií. Citlivost jednotlivých zpracování logistické regrese ve vztahu k diagnostice KP byla testována i transformací jednotlivých regresorů (mocniny, odmocniny aj.), tak aby eventuální výsledek v dané věkové skupině odpovídal možnostem moderní medicíny. Výsledkem byla tzv. ROC křivka (receiver operating curve) pro jednotlivé věkové kategorie, která uvádí procentuální poměr správně pozitivních vyšetření v korelaci senzitivita vs. 1-specificita pro dané schéma TRUS Bx.

VÝSLEDKY

Celkovou charakteristiku souboru biopovaných pacientů uvádí tabulka 1. Rozdělení dle jednotlivých kategorií podle PSA (viz Soubor nemocných a použité metody) ukazuje přehledně tabulka 2. V souladu s včasnou diagnostikou KP již DRE není nejcitlivější metodou k diagnostice, jak ukazuje tabulka 3. Naopak transformace jednotlivých regresorů se významným způsobem podílí na zpřesnění modelu (viz logistická, místo lineární regrese) a rozdíl proti lineární regresí ukazuje názorně tabulka 4. Nejvýznamnějším jednotlivým regresorem ovlivňujícím sklon ROC křivky, a tím kombinující nejvyšší senzitivitu s nejlepší specificitou, byla denzita (PSAD). Je to logické, neboť tento faktor v sobě skrývá vlastně regresory 2 – PSA a objem prostaty. Hodnota pro ROC vždy vysoce překračovala 0,7 ve všech věkových kategoriích. Přesto nejlepších výsledků bylo dosaženo multi-regresorovou analýzou s transformací regresorů, a to až v průměru o 12–13 % proti regresí s jedním (transformovaným) regresorem. Názorný příklad dává tabulka 5. Přesnost daného schématu nejlépe vystihuje procento opakovaných punkcí nutných k diagnostice KP (tab. 6). Pokud byl v první biopsii určen *high grade PIN*, pak pouze ve 3 případech byla

Tab. 1. Popisná statistika pro celý datový soubor (1464 pozorování) GS > 0 = KP

věk	Průměrný věk	průměrný objem prostaty	průměr tPSA	průměr PSAD	průměr f/tPSA	DRE=+	
	počet	průměrný objem prostaty	průměr tPSA	průměr PSAD	průměr f/tPSA	počet	%
	67,75	46,18	12,263	0,331	16,65	430	29,37
do 59	287 (19,6%)	40,88	9,701	0,297	14,05	58	20,21
60-69	507 (34,63%)	47,12	10,85	0,29	15,86	116	22,88
70 a více	670 (45,77%)	47,74	14,43	0,38	18,36	256	38,21

věk	Inflam		pouze zánět v prostatě		průměr GS	GS>0	
	počet	v procentech	počet	v procentech		počet	%
	330	22,54	304	20,77	2,116	618	42,21
do 59	80	27,87	77	26,82	1,195	72	25,08
60-69	130	25,64	124	24,46	1,81	189	37,28
70 a více	120	17,91	103	15,37	2,74	357	53,28

tPSA – celkové PSA; f/tPSA – poměr volné frakce a celkového PSA; GS – Gleasonovo skóre; KP – karcinom prostaty

Tab. 2. Popisná statistika jednotlivých skupin při rozdělení podle PSA

Skupina	počet	%	věk	objem	tPSA	PSAD	f/tPSA
PSA 0-3.9	79	5,40	66,70	31,51	2,145	0,079	20,74
PSA 4-9.9	831	56,76	66,24	44,39	6,742	0,187	16,82
PSA 10-19.9	368	25,14	69,63	51,88	13,650	0,353	16,53
PSA 20-39.9	125	8,54	71,32	48,1	26,950	0,749	14,31
PSA 40-100	61	4,17	71,02	51,2	62,120	1,619	14,62

Kolik má	zánět		pouze zánět		GS>0		
	počet	%	počet	%	počet	%	
60	75,95	20	25,32	20	25,32	17	21,52
143	17,21	201	24,19	185	22,26	286	34,42
112	30,43	82	22,28	76	20,65	174	47,28
71	56,80	21	16,80	18	14,40	90	72,00
44	72,13	6	9,84	5	8,20	51	83,61

GS > 0 = KP

V každém sloupci se jedná o průměry

Tab. 3. Počet pacientů s pozitivním DRE

	DRE +	DRE -	celkem
celkem	430	1034	1464
celkem %	29,37	70,63	100

v následující punkci zjištěna přítomnost KP. Pokud se týká rozložení přítomnosti KP mezi periferní a přechodovou zónou prostaty, pak KP byl detekován jen v periferní části u 253, tj. 33,6 % nemocných a GS bylo v průměru 4,3, zatímco detekce KP výlučně v přechodové zóně byla zaznamenána jen u 32 pacientů, tj. 18,75 % a GS bylo v průměru 3,9.

Tab. 4. Rozdíl proti lineární regresi

		změna %
1.skupina = do 59 let		
plocha pod ROC křivkou	0,634	
plocha pod ROC křivkou (transformace)	0,773	P(GS>0)~PSAD+I(PSAD^2)
2.skupina = 60-69 let		
plocha pod ROC křivkou	0,688	
plocha pod ROC křivkou (transformace)	0,711	P(GS>0)~PSAD+I(PSAD^2)
3.skupina = nad 70 let		
plocha pod ROC křivkou	0,673	
plocha pod ROC křivkou (transformace)	0,755	P(GS>0)~PSAD+I(log(PSAD))

Tab. 5. Výtěžek při užití multiregresorové rovnice (v některých případech i více než 10 %)

ROC uniregresorová	
PSAD < 59	0,773
PSAD 60-69	0,688
PSAD >70	0,673
ROC multiregresorová	
PSAD < 59	0,825
PSAD 60-69	0,803
PSAD >70	0,801

Tab. 6. Rozdělení pacientů podle počtu prodělaných biopsií, detekce KP v jednotlivých sériích 1.–4. a záchyt KP v 1. a v 2. punkci u nemocných rozdělených dle celkového PSA lineárně

1302 různých pacientů				
1krát Bx	1172			pacientů
2krát Bx	105			pacientů
3krát Bx	18			pacientů
4krát Bx	7			pacientů
Výskyt KP při opakovaných punkcích				
	1. vyšetření	2. vyšetření	3. vyšetření	4. vyšetření
počet	1302	130	25	7
z toho GS>0	584	30	4	0
tj. v %	44,85	23,08	16	0
Detekce KP dle hodnot tPSA v %				
PSA<4	22,4	0		
PSA 4-9.9	36,36	24,7		
PSA 10-19.9	51,24	20		
PSA 20-39.9	74,16	0		
PSA>=40	84,48	66,66		

Pokud KP postihoval obě zóny, pak bylo zjištěno postižení 333 pacientů, tj. 64,26 % a GS bylo v průměru 5,66.

DISKUZE

Adenokarcinom prostaty je velmi maligní onemocnění, postihující především muže nad 60 let věku. Pokud nedojde k jeho včasné diagnostice, pak je nutné očekávat, že v průměru do 8 let po jeho vzniku dojde ke generalizaci a po té v průměru do 5 let k úmrtí na tuto diagnózu, tj. cca 13 let od jeho možné detekce (7, 8). V souvislosti s prodlužujícím se věkem populace je toto číslo stále významnější, neboť stále více lidí se dožívá věku kolem 80 let. Pokud není známa jiná než chirurgická léčba, která dosud jako jediná může pacienta v iniciačních stádiích onemocnění skutečně vyléčit, pak hlavní těžiště prevence úmrtí na KP leží v jeho časné diagnostice. Za těchto okolností se jako významné zdají nomogramy, které s vysokou pravděpodobností určují pravděpodobnost výskytu KP a indikují biopsickou punkci prostaty k ověření podezření (9). Následná radikální operace pak dosud jako jediná může život pacienta v tomto ohledu zachránit (10–12). V minulosti byla doporučována především sextantová biopsie, která byla později modifikována se zaměřením na periferii prostaty v souvislosti s poznatkami o častějším výskytu KP právě v této oblasti (13). Přesto výsledky nebyly vždy tak přesvědčivé. Djavan získal pozitivní nález jen u 22 % pacientů s tPSA 4–10 ng/ml, kteří byli biopsováni poprvé. Při opakované biopsii se podařilo toto

číslo zvýšit o 10 % (14). Naproti tomu v našem souboru bylo první punkcí (oktantovou, 6+2) ve stejném rozpětí 4–9,9 ng/ml tPSA získáno 34,42 % pozitivních výsledků, tj. 64 % více při minimální morbiditě (protrahovaném krvácení z konečnicku, případně do moče, eventuálně teploty vyžadující přijetí na lůžko). Vysoký poměr senzitivity a specifity (hodnota ROC křivky), který byl dosažen v našem souboru je dán faktem, že na místo lineární regrese byla použita regrese logistická, která zohledňuje „nelinearitu“ veličin, jako je objem prostaty nebo PSA. Poměrně vysokou specifitu do počítačového modelu přináší věk, který sice roste lineárně, ale jeho korelace s výskytem KP není lineární. Vyrůstající objem prostaty byl spíše nepřímě úměrný detekci karcinomu, ale neodpovídal relativně menšímu objemu biopsované tkáně. U prostat nad 50 ccm jsme prováděli odběr 10 vzorků, a jak se ukázalo, detekce KP se takto nezvýšila. Celkově jsme nebyli schopni potvrdit, že *high grade PIN* (prostatic intraepithelial neoplasia) by byl spojen se zvýšeným rizikem KP. Pokud patolog popisoval v biopsovaných vzorcích výrazné zánětlivé změny, pak to bylo spíše známkou vzácnějšího výskytu karcinomu prostaty.

Predikce karcinomu prostaty na základě ověřeného a biologickým principům věrného modelu výskytu KP na podkladě klinicky snadno dostupných veličin umožňuje zkrátit dobu od diagnostiky k léčbě. Radikální léčba ve stadiu omezení KP na prostatu jako dosud jediná může zachránit život nemocného a významně jej prodloužit z hlediska nádorově specifického přežití. Z tohoto důvodu je vhodné dodržovat jednotný algoritmus a schéma, které je s vysokou pravděpodobností schopné tuto diagnózu potvrdit nebo vyloučit. Výše uvedené schéma je k dispozici jako počítačový model s okamžitou možností vyhodnocení rizikových faktorů.

Zkratky

Bx	– kontrolovaná biopsie
cPSA	– vázaná frakce PSA
DRE	– digitální rektální vyšetření
fPSA	– volná frakce PSA
GS	– Gleasonovo skóre
KP	– karcinom prostaty
PIN	– prostatic intraepithelial neoplasia
PSA	– prostatický specifický antigen
PSAD	– průměrná hodnota PSA denzity
ROC	– receiver operating curve
tPSA	– celková hladina PSA v séru
TRUS	– transrektální sonografie

LITERATURA

1. **Diederich, S., Padge, B., Vossas, U. et al.:** Application of a single needle type for all image-guided biopsies: results of 100 consecutive core biopsies in various organs using a novel tri-axial, end-cut needle. *Cancer Imaging*, 2006, 6, s. 43-50.
2. **Karakiewicz, P. I., Benayoun, S., Kattan, M. W. et al.:** Development and validation of a nomogram predicting the outcome of prostate biopsy based on patient age, digital rectal examination and serum prostatic specific antigen. *J. Urol.*, 2005, 173, s. 1930-1934.
3. **Wilt, T. J., Thompson I. M.:** Clinically localised prostate cancer. *BMJ*, 2006, 333, s. 1102-1106.

4. **Hoffman, R. M., Gilliland, F. D., Adams-Cameron, M. et al.:** Prostate-specific antigen testing accuracy in community practice. *BMC Fam. Pract.*, 2002, 3, s. 19.
5. **Ciatto, S.:** Reliability of PSA testing remains unclear. *BMJ*, 2003, 327, s. 750.
6. **Chan, E. C. Y., Vernon, S. W., O'Donnell, F. T. et al.:** Informed Consent for Cancer Screening With Prostate-Specific Antigen: How Well Are Men Getting the Message? *Am. J. Public Health*, 2003, 93, s. 779-785.
7. **Mokete, M., Palmer A. R., O'Flynn K. J.:** 10-minute consultation: High result in prostate specific antigen test. *BMJ*, 2003, 327, s. 379.
8. **McGregor, M.:** PSA screening: correlating noise with noise? *CMAJ*, 2002, 167, s. 340.
9. **Greiver, M., Rosen, N.:** PSA screening: a view from the front lines. *CMAJ*, 2000, 162, s. 789-790.
10. **Volk, R. J., Spann, J. S., Cass A. R. et al.:** Patient Education for Informed Decision Making About Prostate Cancer Screening: A Randomized Controlled Trial with 1-Year Follow-Up. *Ann. Fam. Med.*, 2003, 1, s. 22-28.
11. **Hoffman, R. M., Noell Stone, S., Espey D. et al.:** Differences between men with screening-detected versus clinically diagnosed prostate cancers in the USA. *BMC Cancer*, 2005, 5, s. 27.
12. **Karakiewicz, P. I., Aprikian A. G.:** Prostate cancer: 5. Diagnostic tools for early detection. *CMAJ*, 1998, 159, s. 1139-1146.
13. **McNeal, J. E.:** Origin and development of carcinoma of the prostate. *Aktuelle Urol.*, 2003, 34, s. 81-82.
14. **Djavan, B., Milani, S., Remzi, M.:** Prostate biopsy: who, how and when. An update. *Can. J. Urol.*, 2005, 12 (Suppl. 1), s. 44-48; discussion: s. 99-100.

Světová zdravotnická organizace o alkoholu v roce 2007

Z webových stránek Světové zdravotnické organizace je možné si stáhnout zprávu z letošního roku, která se týká alkoholu (1). Autoři se zaměřili na rok 2002, všechny následující údaje se tedy týkají onoho roku.

Stručný přehled některých skutečností

Alkohol se podílel celosvětově na úmrtnosti 3,7 %. Podíl alkoholu na letech ztracených kvůli nemoci nebo smrti bylo vyšší a to 4,4 %. Důvod, proč se alkohol podílí větší mírou na letech ztracených kvůli nemoci nebo smrti než na mortalitě, je zřejmý. Alkohol totiž často zabíjí nebo invalidizuje relativně mladé lidi.

Ještě podstatně vyšší byl podíl alkoholu na úmrtnosti a nemocnosti Evropanů. U evropských mužů se alkohol podílel na letech ztracených důsledku nemoci nebo smrti 16,7 %. Jinak řečeno každý 6. rok ztracený kvůli nemoci nebo smrti šel u mužů na vrub alkoholu. Uvedená čísla platila i při započtení údajných příznivých účinků velmi malých dávek alkoholu, což někteří popírají (2).

Na úmrtnosti působené alkoholem se

největší měrou podílely 1. neúmyslně způsobená zranění, 2. kardiovaskulární nemoci a 3. rakovina.

Na letech ztracených kvůli alkoholu kvůli nemoci nebo smrti se podílely: 1. neurologická a psychiatrická onemocnění, 2. neúmyslně způsobená zranění včetně dopravních nehod, popálení, pádů atd., 3. úmyslně způsobená zranění, 4. jaterní cirhózy, 5. kardiovaskulární onemocnění.

Podle autorů je uvedený odhad podhodnocen. Nezapočítávaly se například podíl alkoholu na šíření AIDS nebo tuberkulózy, tělesné i duševní strádání v rodinách, kde se vyskytuje problém s alkoholem atd.

Výše uvedené s sebou přinášelo obrovské ekonomické škody.

Na stránkách Světové zdravotnické organizace lze najít i řadu dalších zajímavých materiálů, které se týkají alkoholu. Tak v textu, který pojednává o násilí v Ruské federaci, dávají autoři do souvislosti vysokou spotřebu alkoholu v této zemi a vysokou míru násilí. Například úmrtnost v důsledku vražd je v Ruské federaci 25x vyšší než v zemích EU (3).

Závěr

Česká republika má v Evropském i světovém kontextu nadprůměrně vysokou spotřebu alkoholu. Lze si přát, aby se uvedená

okolnost začala brát jako vážné ohrožení zdravotního stavu populace. Ještě důležitější je, aby se tento problém začal energicky řešit.

Literatura:

1. Global assessment of public-health problems caused by harmful use of alcohol. 5. 4. 2007. Dostupné na www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA60/A60_14add1-en.pdf

2. **Fillmore, K. M., Kerr, W. C., Stockwell, T. et al.:** Moderate alcohol use and reduced mortality risk: Systematic error in prospective studies, *Addiction Research & Theodory* 2006, 14, s. 101-132.

3. Interpersonal Violence and Alcohol in the Russian Federation. Policy briefing 2006.

Dostupné na www.euro.who.int/Document/E88757.pdf

Tato práce vznikla v rámci Evropského akčního plánu o alkoholu a lze ji šířit bez omezení.

MUDr. Karel Nešpor, CSc.
181 02 Praha 8, Ústavní 91
fax: +420 284 016 279, e-mail:
nespor.k@seznam.cz
internet: www.drnespor.eu

PŮVODNÍ PRÁCE

Možnosti stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty před plánovanou radikální léčbou: prospektivní studie

¹Záleský M., ^{1,2}Zachoval R., ³Šmerhovský Z., ²Lukeš M., ²Heráček J., ¹Vik V.,
¹Klemenc V., ²Urban M.

¹Urologické oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice s poliklinikou, Praha

²Urologická klinika 3. LF UK, Praha

³Ústav epidemiologie 2. LF UK, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Studie hodnotí výsledky předoperačních diagnostických metod na základě jejich porovnání s rozsahem tumoru v preparátu získaném radikální prostatektomií.

Metody a výsledky. Do studie bylo zařazeno 146 pacientů s klinicky lokalizovaným karcinomem, kteří následně podstoupili radikální prostatektomii. U každého pacienta byla provedena transrektální sonografie (TRUS), powerDoppler sonografie s 3D rekonstrukcí (3D-PDS) a bylo stanoveno riziko lokálně pokročilého tumoru pomocí Partinových tabulek. V podskupinách lokalizovaného a lokálně pokročilého tumoru byly porovnány jednotlivé předoperační parametry. Pro jednotlivé předoperační parametry byly zkonstruovány ROC křivky a byla vypočtena plocha pod křivkou (AUC). K určení nezávislých prediktorů extraprostatického rozsahu tumoru byla provedena multivariátní logistická regresní analýza. Statisticky signifikantní rozdíl mezi pacienty s lokalizovaným a lokálně pokročilým tumorem byl zaznamenán u hodnot PSA ($p < 0,014$), PSA denzity ($p < 0,004$), u vyšetření DRE ($p < 0,037$), TRUS ($p < 0,003$) a 3D-PDS ($p < 0,000$). Hodnota AUC byla nejvyšší pro 3D-PDS 0,776, TRUS 0,670 a PSA denzitu 0,639. Podle multivariátní analýzy patřila mezi nezávislé předoperační prediktory extraprostatického rozsahu nádorového onemocnění PSA denzita, předoperační Gleason skóre ≥ 7 a výsledek 3D-PDS.

Závěry. 3D-PDS je nejspolehlivějším předoperačním diagnostickým nástrojem ke stanovení lokálně pokročilého tumoru. Spolu s PSA denzitou a přítomností agresivního tumoru (Gleason skóre ≥ 7) v biopsii prostaty patří mezi nezávislé prediktory lokálně pokročilého karcinomu prostaty.

Klíčová slova: karcinom prostaty, diagnostika, radikální prostatektomie.

ABSTRACT

Záleský M., Zachoval R., Šmerhovský Z. et al.: Evaluation of the Tumor Extension Before Planned Radical Prostatectomy: A Prospective Study

Background. Study compares results of preoperative diagnostic methods with measurements of tumor extension in a specimen obtained by radical prostatectomy.

Methods and Results. One hundred forty-six patients with clinically identified cancer were enrolled in the study and subjected to radical prostatectomy. Each patient underwent transrectal sonography (TRUS), Power Doppler sonography with 3D reconstruction (3D-PDS), and the risk of the occurrence of locally advanced tumor was assessed using Partin tables. In subgroups of localized and locally advanced tumor, individual preoperative parameters were compared. ROC curves were generated for individual preoperative parameters and the area under the curve (AUC) was calculated. Multivariate logistic regression analysis was performed to determine independent predictors of extraprostatic tumor extension. A statistically significant difference between patients with localized and locally advanced tumor was observed in PSA levels ($p < 0.014$), PSA density ($p < 0.004$), DRE ($p < 0.037$), TRUS ($p < 0.003$), and 3D-PDS ($p < 0.000$). The highest AUC value was found for 3D-PDS 0.776, TRUS 0.670, and PSA density 0.639. According to multivariate analysis, independent preoperative predictors of extraprostatic tumor extension were PSA density, preoperative Gleason score 7, and 3D-PDS finding.

Conclusions. Power Doppler sonography with 3D reconstruction represents the most reliable preoperative diagnostic tool in determining locally advanced tumor. Together with PSA density and the presence of aggressive tumor (Gleason score ≥ 7) in prostate biopsy, it is one of independent predictors of locally advanced prostate cancer.

Key words: prostate cancer, diagnostics, radical prostatectomy.

Zá.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 793–800.

Karcinom prostaty (KP) se stále rostoucí incidencí je třetím nejčastějším nádorem u mužů v České republice a druhým nejčastějším nádorem u mužů v Evropské unii (1, 2). Díky rostoucímu počtu vyšetření prostatického specifického antigenu (PSA) dochází k záchytu nádorů s příznivější charakteristikou (časnější stadium, nižší nádorový grade) a u mladších pacientů (3, 4). K současnému trendu v léčbě lokalizovaného KP proto patří snížení agresivity léčby vedoucí k nižší četnosti pozdních komplikací, které ovlivňují kvalitu života. Zachování neurovaskulárních svazků snižuje výskyt erektilní dysfunkce po operaci (5) a podle některých autorů je tzv. nervy šetřící technika i protektivním faktorem kontinence po radikální prostatektomii (6, 7). Indikací k nervy šetřící radikální prostatektomii je karcinom prostaty bez známek extraprostatického rozsahu onemocnění (8). Přesné předoperační stanovení rozsahu tumoru je proto klíčové pro stanovení terapie i prognózy pacientů. Bohužel ve 22–63 % případů klinicky lokalizovaného karcinomu prostaty je následným histologickým vyšetřením preparátu získaného radikální prostatektomií zjištěn lokálně pokročilý karcinom (9). Z tohoto pohledu je přesná předoperační diagnostika KP stále nedostatečná.

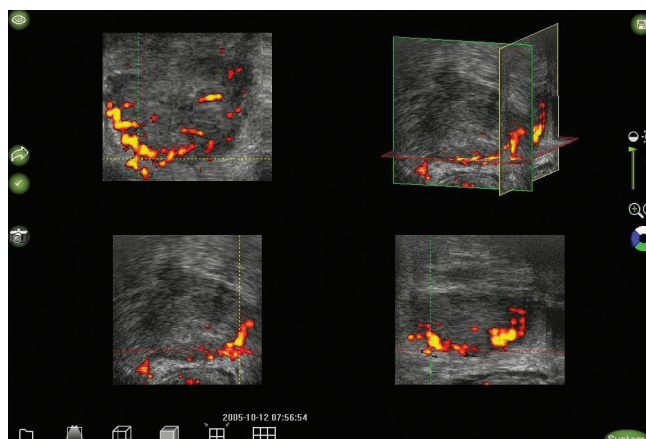
K posouzení extraprostatického rozsahu onemocnění jsou v současnosti nejčastěji používány nomogramy vyhodnocující pravděpodobnost extraprostatického rozsahu na základě několika parametrů, získaných z hodnot předoperačního vyšetření, např. per rectum (DRE), PSA a výsledků biopsie prostaty. Mezi nejčastěji používané nomogramy patří Partinovy tabulky z roku 1997 a jejich novější verze z roku 2001 (10, 11). Další možností předoperačního posouzení extraprostatického rozsahu onemocnění jsou zobrazovací metody. CT vyšetření je k lokálnímu posouzení karcinomu prostaty zcela nedostatečné a většina pracovišť je nepoužívá (12). Mezi vyšetření s lepšími výsledky při posuzování lokálního rozsahu tumoru patří MRI s rektální cívkou, které je však nákladné a pro mnoho pracovišť nedostupné. Nejčastěji využívanou zobrazovací metodou tak zůstává transrektální sonografie, přestože při stanovení minimální T3 choroby jsou její výsledky nevalné (12). K diagnostice extraprostatického rozsahu onemocnění však někteří autoři velmi úspěšně použili dopplerovskou sonografii a zejména powerDoppler sonografii s 3D rekonstrukcí (3D-PDS) (13).

Cílem práce je vyhodnotit výsledky předoperační diagnostiky lokalizovaného a lokálně pokročilého karcinomu prostaty.

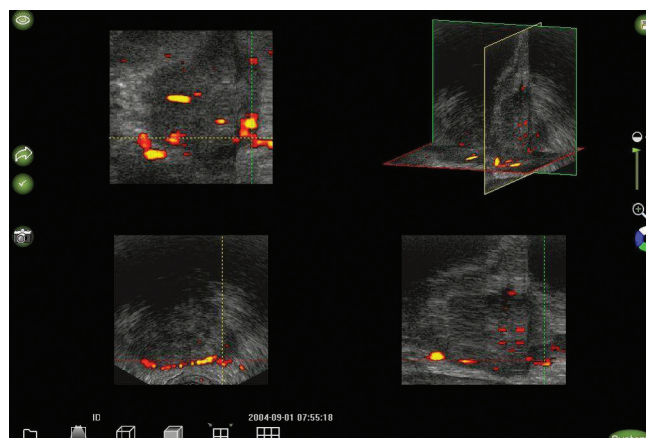
SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Studie vyhodnocuje správnost předoperační diagnostiky lokálního rozsahu karcinomu prostaty ve srovnání s pooperačním vyhodnocením rozsahu tumoru v definitivním histologickém vyšetření preparátu, který byl získán radikální prostatektomií.

Do studie bylo zařazeno 146 pacientů s klinicky lokalizovaným karcinomem dle vyšetření per rectum a s PSA hodnotou nižší než 20 ng/ml, kteří následně podstoupili radikální prostatektomii. Průměrný věk pacientů v době operace byl 63,9 let (51–79 let), průměrná hodnota PSA byla 8,45 ng/ml (0,8–18,87 ng/ml), průměrná hodnota Gleasonova skóre (GS) byla 4,5. Průměrná velikost prostaty byla 36,6 ml (15–140 ml). Průměrná hodnota PSA denzity (PSAD), vypočtená jako poměr hodnoty PSA a objemu prostaty, který byl změřen při transrektální sonografii, byla 0,27.



Obr. 1. Známky extraprostatického růstu tumoru prostaty při vyšetření powerDopplerovskou sonografií
Nález hypervaskulárního ložiska přesahujícího kapsulu prostaty byl definován jako nález extraprostatického tumoru prostaty.



Obr. 2. Známky invaze semenných váčků při vyšetření powerDopplerovskou sonografií
Nález hypervaskulárního ložiska přesahujícího prostatu a zasahující do oblasti semenného váčku byl definován jako nález tumoru prostaty s invazí do semenných váčků.

Tab. 1. Rozsah tumoru dle výsledku histologického vyšetření preparátu získaného radikální prostatektomií

pT0	3	pT0	3	2,05 %
pT1b	0	pT1	0	0,00 %
pT1c	0			
pT2a	20	pT2	81	55,48 %
pT2b	13			
pT2c	48			
pT3a	41	pT3	61	41,78 %
pT3b	20			
pT4a	1	pT4	1	0,68 %
celkem	146		146	100,00 %

Před provedením radikální prostatektomie bylo u každého pacienta provedeno vyšetření per rectum (DRE), vyšetření transrektální ultrasonografií (TRUS) a vyšetření powerDoppler sonografií s 3D rekonstrukcí (3D-PDS). Vyšetření bylo provedeno ultrasonografickým přístrojem B-K Hawk. Obě sonografická vyšetření byla provedena pouze jedním vyšetřujícím (M. Z.). Aby vyšetřující lékař nebyl ovlivněn znalostí charakteristiky tumoru vyplývající z před-

chozích vyšetření provedených odesílajícím urologem, byla studie zaslepena a vyšetřující v době provedení vyšetření neznal výsledky předchozích vyšetření (PSA, výsledek histologie z biopsie prostaty, předchozí nález při TRUS).

Transrektální ultrasonografie byla provedena biplanární rektální sondou 7,5 MHz BK 8808 se dvěma krystaly v transverzální a sagitální rovině. Pacienti byli vyšetřováni v poloze vleže na levém boku. Jako tumor přesahující prostatu či invadující semenné vajíčky byl hodnocen nález, kde bylo patrné hypoechogenní či anizoechogenní ložisko zřetelně přesahující kontury prostaty, respektive zasahující do semenných vajíček.

Dopplerovské vyšetření bylo následně provedeno pomocí power-dopplerovského mapování jak v transverzální, tak sagitální rovině. Dopplerovský gain byl nastaven Rubinovou metodou (14). Ostatní parametry byly nastaveny předem a pro všechna vyšetření byly použity stejně (PRF 1500 Hz, stupeň perzistence byl nastaven na střední hodnotě z šestistupňové škály, filtrace byla nastavena na střední hodnotu ze škály 32 stupňů). Dále byly zaznamenány transverzální řezy prostaty v odstupech 0,25 mm směrem od báze k apexu, ze kterých byla provedena 3D rekonstrukce. V 3D obrazech byla následně sledována vaskularizace prostaty získaná powerDopplerovským vyšetřením. Jako tumor přesahující prostatu byl hodnocen nález, kde bylo patrné hypervaskulární ložisko přesahující prostatickou kapsulu (obr. 1). Invaze semenných vajíček byla vyhodnocena při nálezů hypervaskulárního ložiska, které zasahovalo z prostaty do semenných vajíček (obr. 2).

Riziko extraprostatického rozsahu tumoru bylo rovněž vyhodnoceno pomocí Partinových tabulek (verze z roku 1997 a 2001) (10, 11).

Lokální rozsah karcinomu byl následně stanoven histologickým vyšetřením preparátu z radikální prostatektomie (tab. 1).

Statistické vyhodnocení

Výsledky předoperačních vyšetření byly porovnány s výsledkem pooperačního histologického vyšetření preparátu z radikální prostatektomie. Byla stanovena senzitivita, specifická, negativní prediktivní hodnota (NPV), pozitivní prediktivní hodnota (PPV) a celková přesnost (accuracy) vyšetření TRUS a 3D-PDS. Ke statistickému porovnání obou zobrazovacích metod byl použit Cohenův kappa koeficient, který vyjadřuje shodu předoperačního vyšetření s výsledkem histologického vyšetření preparátu získaného radikální prostatektomií. Kapa nabývá hodnot 0 až 1 a čím více se blíží jedné, tím vyšší je shoda mezi předoperačním vyšetřením a pooperačním histologickým vyšetřením.

V podskupinách lokalizovaného a lokálně pokročilého karcinomu prostaty stanoveného histologickým vyšetřením preparátu získaného radikální prostatektomií byly pomocí Mannova-Whitneyova U testu porovnány jednotlivé kontinuální předoperační parametry (věk, velikost prostaty, PSA, PSA denzita, riziko lokálně pokročilého karcinomu prostaty dle Partinových tabulek verze 1997 a 2001). Kategorické předoperační parametry (Gleasonovo skóre, vyšetření DRE, TRUS a 3D-PDS) byly porovnány v kontingenčních tabulkách a statisticky vyhodnoceny pomocí chí-kvadrát testu.

Pro jednotlivé výše zmíněné předoperační parametry byly zkonstruovány ROC (receiver operating characteristic) křivky a byla vypočtena plocha pod křivkou (AUC) jednotlivých ROC křivek.

K určení klinicky významných předoperačních prediktorů extraprostatického rozsahu nádorového onemocnění byla provedena multivariátní logistická regresní analýza. Jako možné prediktory byly použity věk pacientů v době vyšetře-

ní, PSA, velikost prostaty, PSA denzita, Gleasonovo skóre, výsledek DRE, TRUS a 3D-PDS. Pro sestavení modelu byla použita stepwise procedura ($p < 0,005$, $p > 0,1$). Výsledný model byl použit pro konstrukci grafů predikujících riziko lokálně pokročilého karcinomu na základě klinicky nejvýznamnějších prediktorů podle vzorce:

riziko extraprostatického karcinomu prostaty

$$= 1 / (1 + e^{-(b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3)}),$$

kde b je regresní koeficient pro každý rizikový faktor a X a hodnota rizikového faktoru.

Za statisticky signifikantní byly považovány výsledky s $p < 0,05$.

VÝSLEDKY

Výsledky sonografických metod

Výsledky předoperačních zobrazovacích metod (TRUS, 3D-PDS), které byly vyhodnoceny na základě porovnání s definitivním histologickým vyšetřením preparátu získaného radikální prostatektomií, jsou shrnuty v tabulce 2.

Tab. 2. Vyhodnocení předoperačních zobrazovacích metod z hlediska predikce lokálně pokročilého rozsahu tumoru prostaty ($n=146$)

	TRUS	3D-PDS
senzitivita	0,08	0,62
specifická	0,99	0,79
PPV	0,83	0,72
NPV	0,59	0,70
accuracy	0,60	0,71
kappa	0,078	0,416
	($p < 0,000$)	($p < 0,039$)

TRUS – transrektální sonografie, 3D-PDS – PowerDoppler sonografie s 3D rekonstrukcí, PPV – pozitivní prediktivní hodnota, NPV – negativní prediktivní hodnota

U 41 ze 146 pacientů (28,08 %) byl při TRUS tumor prostaty izoechogenní bez známek jakýchkoliv abnormalit, které by umožňovaly sonografickou diagnostiku karcinomu prostaty. Z těchto případů byl u 33 pacientů (80,49 %) pooperačně diagnostikován tumor ohraničený na prostatu.

U 29 ze 146 pacientů (19,86 %) nebyly nalezeny při 3D-PDS žádné abnormality, které by svědčily pro tumor prostaty. U 26 z těchto 29 pacientů (89,66 %) byl tumor prostaty při histologickém vyšetření preparátu získaného radikální prostatektomií ohraničený na prostatu. Pouze ve 2 případech invadoval přes prostatické pouzdro a v 1 případě došlo k invazi semenných vajíček.

Dále byly vyhodnoceny možnosti předoperačního stanovení invaze semenných vajíček (SVI) pomocí TRUS a 3D-PDS. Invaze semenných vajíček v preparátu získaného z radikální prostatektomie byla stanovena u 20 pacientů (13,7 %). Senzitivita stanovení SVI pomocí TRUS byla 0,05, specifická stanovení SVI pomocí TRUS byla 1,00, hodnota

kappa byla 0,083 ($p < 0,012$). Senzitivita stanovení SVI pomocí 3D-PDS byla 0,35, specificita stanovení SVI pomocí 3D-PDS byla 0,93, hodnota kapa byla 0,304 ($p < 0,000$).

Porovnání výsledků předoperačních vyšetření u pacientů s lokalizovaným a lokálně pokročilým tumorem a ROC analýza předoperačních diagnostických metod

Podle histologického vyšetření preparátu získaného radikální prostatektomií mělo 84 pacientů lokalizovaný tumor a 62 pacientů lokálně pokročilý tumor. V obou podskupinách byly kontinuální předoperační parametry porovnány a vyhodnoceny pomocí Mannova–Whitneyova U-testu (tab. 3). Statisticky signifikantní rozdíl mezi pacienty s lokalizovaným a lokálně pokročilým tumorem byl zaznamenán

($p < 0,037$), TRUS ($p < 0,003$) a 3D-PDS ($p < 0,000$). Gleasonovo skóre získané z biopsie prostaty nebylo v obou skupinách statisticky signifikantně rozdělené.

Pro všechny předoperační parametry byly vytvořeny ROC křivky a vypočteny plochy pod křivkou (AUC) (tab. 5). Hodnota AUC byla nejvyšší pro vyšetření 3D-PDS 0,776 ($p < 0,000$), TRUS 0,67 ($p < 0,000$) a pro PSA denzitu 0,639 ($p < 0,004$). Graf 1 zobrazuje ROC křivky pro hodnoty PSA denzity, Gleasonovo skóre a výsledek 3D-PDS.

Multivariátní analýza a predikční grafy stanovující riziko extraprostatického rozsahu onemocnění

Aby bylo možné určit klinicky nejvýznamnější předoperační prediktory lokálně pokročilého karcinomu prostaty, byla provedena multivariátní logistická regresní analýza,

Tab. 3. Porovnání předoperačních parametrů u pacientů s lokalizovaným a lokálně pokročilým karcinomem prostaty

		Lokalizovaná stadia N = 84	pokročilá stadia n=62	Mann–Whitney (p)
věk (roky)	průměr	63,61	64,40	0,433
	medián	64,00	64,00	
	minimum	51,00	56,00	
	maximum	79,00	73,00	
PSA (ng/ml)	průměr	7,71	9,46	0,014
	medián	7,10	8,25	
	minimum	0,80	3,20	
	maximum	14,70	18,87	
PSA denzita	průměr	0,23	0,33	0,004
	medián	0,22	0,26	
	minimum	0,03	0,07	
	maximum	0,69	1,00	
Partin 1997 (%)	průměr	35,45	41,08	0,067
	medián	33,5	39,5	
	minimum	11	11	
	maximum	86	85	
Partin 2001 (%)	průměr	29,19	34,48	0,125
	medián	25	31	
	minimum	5	8	
	maximum	79	89	
velikost prostaty (ml)	průměr	37,38	35,57	0,108
	medián	35,00	29,00	
	minimum	15,00	15,00	
	maximum	95,00	140,00	

PSA – prostatický specifický antigen, Partin 1997 – riziko lokálně pokročilého tumoru dle Partinových tabulek z roku 1997 (10), Partin 2001 – riziko lokálně pokročilého tumoru dle Partinových tabulek z roku 2001 (11)

u hodnot PSA ($p < 0,014$) a PSAD ($p < 0,004$). Ostatní parametry jako věk, velikost prostaty a riziko lokálně pokročilého tumoru prostaty stanovené podle Partinových tabulek nebyly v obou podskupinách statisticky signifikantně rozdílné. Kategoriaální předoperační parametry byly vyhodnoceny pomocí chí-kvadrát testu (tab. 4). Statisticky signifikantní rozdíly mezi skupinou lokalizovaného a lokálně pokročilého karcinomu byly zaznamenány v případě vyšetření DRE

jejíž výsledky jsou shrnuty v tabulce 6. Pro sestavení modelu byly použity parametry věk, velikost prostaty, PSA, PSA denzita, Gleasonovo skóre, vyšetření DRE, TRUS, 3D-PDS. Jako statisticky signifikantní předoperační prediktory extraprostatického rozsahu nádorového onemocnění se uplatnily PSA denzita, předoperační Gleasonovo skóre vyšší nebo rovno 7 a výsledek 3D-PDS.

Na základě multivariátní analýzy byly sestaveny predikč-

Tab. 4. Kontingenční tabulka předoperačních kategoriálních proměnných vyhodnocených χ^2 -testem

	Předoperační kategoriální proměnná	lokalizovaný karcinom prostaty (n)	lokálně pokročilý karcinom prostaty (n)	celkem (n)	signifikance (p)
Gleasonovo skóre získané z biopsie	2	10	7	17	0,118
	3	9	7	16	
	4	30	13	43	
	5	23	15	38	
	6	10	12	22	
	7	1	5	6	
	8	1	1	2	
	9	0	2	2	
celkem		84	62	146	
DRE	T1b	2	0	2	0,037
	T1c	52	27	79	
	T2a	6	3	9	
	T2b	15	24	39	
	T2c	9	8	17	
celkem		84	62	146	
TRUS	T1b	2	0	2	0,003
	T1c	31	8	39	
	T2a	22	16	38	
	T2b	14	20	34	
	T2c	14	13	27	
	T3a	1	4	5	
	T3b	0	1	1	
celkem		84	62	146	
3D-PDS	T1b	2	0	2	0,000
	T1c	24	3	27	
	T2a	21	9	30	
	T2b	13	8	21	
	T2c	10	2	12	
	T3a	11	27	38	
	T3b	3	13	16	
celkem		84	62	146	

DRE – vyšetření per rectum, TRUS – transrektální ultrasonografie, 3D-PDS – power Doppler sonografie s 3D rekonstrukcí

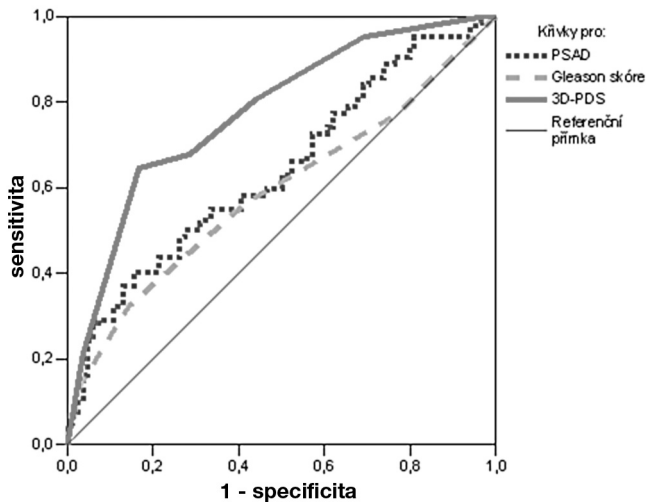
Tab. 5. Plocha pod křivkou (AUC) jednotlivých předoperačních parametrů a jejich statistická signifikance

	AUC	p
velikost prostaty	0,424	0,116
Partin 2001	0,574	0,126
Partin 1997	0,588	0,068
Gleason z biopsie	0,590	0,063
DRE	0,611	0,022
PSA	0,618	0,015
PSA denzita	0,639	0,004
TRUS	0,670	0,000
3D-PDS	0,776	0,000

ní grafy pravděpodobnosti lokálně pokročilého karcinomu prostaty stanovené na základě hodnoty PSAD, Gleasonova skóre a výsledku 3D-PDS (graf 2A–C). Tyto predikční grafy umožňují stanovit riziko lokálně pokročilého tumoru.

Například pacient s PSA denzitou 0,45 (tj. s předoperační hodnotou PSA 11,25 a velikostí prostaty 25 ml dle měření pomocí TRUS), s hodnotou Gleasonova skóre 5 získanou z biopsie prostaty a výsledkem 3D-PDS, který prokázal viditelný tumor bez známek extrakapsulární penetrace a invaze váčků (kategorie cT2), má podle grafu 2B pravděpodobnost lokálně pokročilého nádoru v definitivním výsledku histologie 40 %. Obdobně lze určit riziko lokálně pokročilého nádoru u pacientů, kterým byla pomocí 3D-PDS stanovena kategorie cT1c (graf 2A) či kategorie cT3 (graf 2C).

DISKUZE



Graf 1. ROC křivky pro hodnoty PSA denzity, Gleasonova skóre a výsledky 3D-PDS

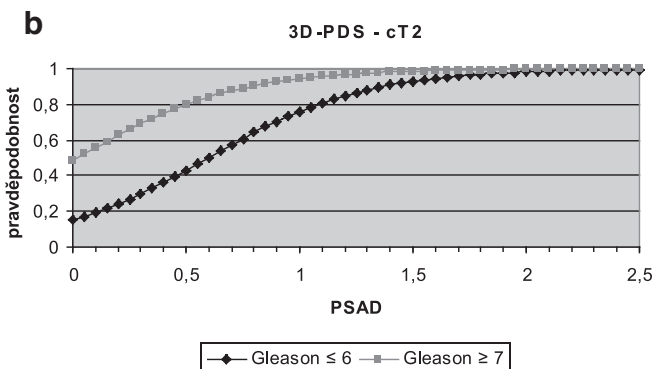
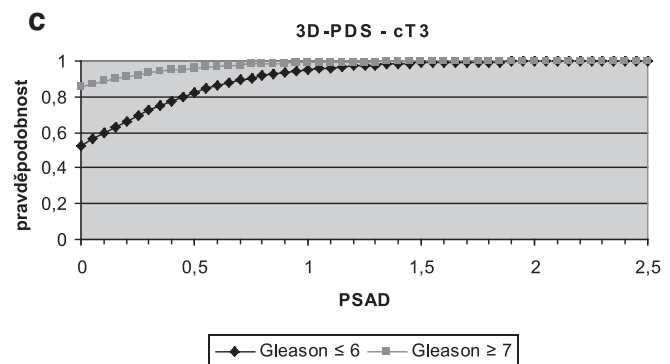
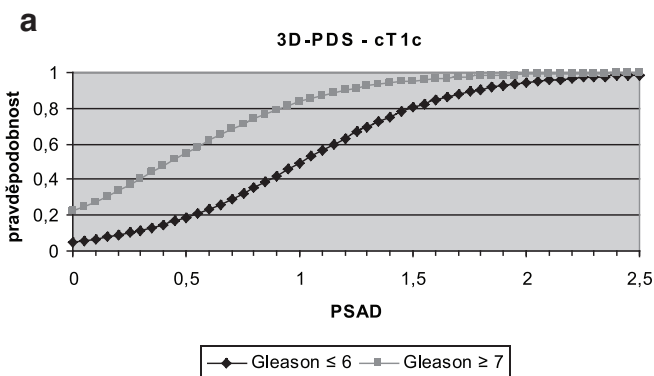
Na základě standardního předoperačního vyšetření PSA, DRE, TRUS a výsledku biopsie prostaty je u 22–63 % nádorů lokální rozsah tumoru podhodnocen (9). Přitom přesné předoperační stanovení rozsahu tumoru má velký vliv na stanovení typu definitivní terapie i na indikaci nervy šetřící radikální prostatektomie.

Naše výsledky ukazují, že powerDoppler sonografické vyšetření s 3D rekonstrukcí (3D-PDS) má nejlepší parametry ze všech srovnávaných metod predikace extrakapsulárního rozsahu onemocnění (ECE). Plocha pod ROC křivkou pro 3D-PDS byla 0,776 ($p < 0,000$) (tab. 5).

Transrektální sonografie je vzhledem k nízké senzitivitě k předoperační predikci ECE nevhodná. Mezi sonografické známky ECE při vyšetření TRUS, použité i v naší studii, patří nepravidelná kontura prostaty v oblasti hypoechogenního nálezu tumoru prostaty. Při použití těchto znaků ECE je uváděna senzitivita kolem 20 % a specificita kolem 95 % (15). Jiné práce uvádějí senzitivitu mezi 23–66 % a specificitu mezi 46–88 % (12). Ukimura et al. (16) stanovili při vyšet-

Tab. 6. Statisticky signifikantní předoperační prediktory extraprostatického rozsahu nádorového onemocnění vyplývající z modelu multivariátní logistické regrese

	odds ratio	95,0% C.I. for lower	odds ratio upper	sig.
PSA denzita	17,67	1,38	226,68	0,027
Gleason ≥ 7 versus ≤ 6	5,25	0,80	34,31	0,084
3D-PDS T2 versus T1c	3,27	0,86	12,49	0,083
3D-PDS T3 versus T1c	20,16	5,14	79,08	0,000



Graf 2. Pravděpodobnost lokálně pokročilého karcinomu prostaty určené na základě hodnoty PSA denzity, Gleasonova skóre a výsledku 3D-PDS

2A. – pro pacienty, u kterých byla stanovena pomocí 3D-PDS kategorie cT1c

2B. – pro pacienty, u kterých byla stanovena pomocí 3D-PDS kategorie cT2

2C. – pro pacienty, u kterých byla stanovena pomocí 3D-PDS kategorie cT3

ření TRUS jako kritérium ECE kontakt hypoechogenního tumoru a fibromuskulární kapsuly prostaty v délce 23 mm. Při tomto kritériu dosáhl senzitivity 65 % a specificity 88 %. Tyto výsledky jsou zcela jistě závislé na charakteristice souboru a histologických vlastnostech vyšetřovaných tumorů prostaty. Užítí tohoto kritéria ztěžuje fakt, že 40 % tumorů prostaty nemá charakter typické hypoechogenní léze a nelze je tudíž při TRUS vůbec detekovat (17). V našem souboru bylo takových pacientů 28 %. Doménou transrektální sonografie tak zůstává její role při biopsii prostaty, k předoperačnímu stanovení minimální ECE však příliš nepřispívá.

Dopplerovské vyšetření přidává ke standardní TRUS podstatnou informaci o vaskularizaci tumoru a přesahu vaskularizace přes prostatickou kapsulu. Výsledky colour-dopplerovského mapování při diagnostice ECE nejsou příliš příznivé. Využití powerDopplerovského mapování, které je citlivé na zobrazení pomalých toků při absenci orientace toku, se zdá být největším přínosem. 3D rekonstrukce nám dává možnost snadnějšího vyhodnocení ECE v jinak hůře dostupných rovinách, dále podle našich zkušeností výrazně zkracuje nutnou dobu zavedení transrektální sondy, které pacienti vnímají negativně. Ve skupině 63 pacientů Sauvain et al. (13) dosáhl pomocí vyšetření 3D-PDS senzitivity stanovení ECE 59,3 %, specificity 94,4 % a accuracy 79,3 %. Vzhledem k výsledkům získaným v našem souboru i k výsledkům výše uvedeným se domníváme, že k předoperačnímu posouzení lokálního rozsahu tumoru je nejvhodnější zobrazovací metodou powerDopplerovská sonografie s 3D rekonstrukcí (tab. 2).

Mezi další zobrazovací metody používané k předoperačnímu posouzení lokálního rozsahu onemocnění patří MRI s rektální cívkou. V souboru 77 pacientů dosáhli Yu et al. senzitivity 30 % a specificity 95 % (18). Endorektální MRI tak zejména pro nízkou senzitivitu nesplňuje požadavky kladené na metody určené k předoperační diagnostice lokálního rozsahu onemocnění. Další nevýhodou tohoto vyšetření je jeho cena a dostupnost.

K předoperačnímu stanovení rizika lokálně pokročilého tumoru jsou všeobecně užívány nomogramy, které určují riziko ECE na základě předoperačního PSA, Gleasonova skóre stanoveného z biopsie prostaty a výsledku vyšetření DRE. Přesnost stanovení (accuracy) izolované extrakapsulární penetrace tumoru na základě Partinových tabulek je však nižší než 60 % (9). K predikci ECE, zejména ve vztahu k indikaci nervy šetřící radikální prostatektomie, bylo navrženo a validizováno několik dalších typů nomogramů. Ohori et al. (19) zvýšili předpovědní hodnotu tím, že k standardním běžně užívaným parametrům ECE (PSA, palpačně hmatný tumor, Gleasonovo skóre) přidali informace získané z biopsie prostaty (procento pozitivních vzorků a procento nádoru v celkovém biotickém materiálu). Graefen et al. (20) vytvořili nomogram k určení stranově specifického rizika ECE na základě vyhodnocení počtu pozitivních vzorků z biopsie prostaty s vysokým gradem, celkového počtu pozitivních vzorků z biopsie a hodnoty předoperačního PSA. Žádný z těchto nomogramů však nevyužívá k posouzení lokálního nálezu zobrazovací vyšetření, které by bylo schopno s dostatečnou spolehlivostí určit lokální rozsah tumoru.

Multivariátní analýza našeho souboru ukázala, že PSAD, Gleasonovo skóre a výsledek 3D-PDS jsou nejvýznamnějšími prediktory ECE. PSA denzita se ukázala být silnějším pre-

diktorem než PSA. Ve shodě s jinými autory jsme prokázali, že PSA denzita je statisticky významným prediktorem ECE (21, 22). Ačkoliv studie, které zkoumají přínos PSA denzity pro indikaci biopsie prostaty, jsou rozporuplné (23), jako prediktor ECE patří PSA denzita mezi významné parametry.

Gleasonovo skóre stanovené z předoperační biopsie prostaty je rovněž významným prediktorem ECE (9, 21). Přítomnost histologicky agresivního tumoru (Gleasonovo skóre ≥ 7) je podle analýzy našeho souboru prognosticky významným faktorem ECE.

Multivariátní analýza našeho souboru prokázala, že mezi nejsilnější prediktory přítomnosti ECE patří vyšetření 3D-PDS. Z těchto výsledků lze usuzovat, že sonografické známky ECE při vyšetření 3D-PDS jsou spolehlivými znaky přítomnosti ECE v definitivním histologickém vyšetření preparátu získaném z radikální prostatektomie. Nově vytvořené predikční grafy (graf 2A–C) dále zpřesňují určení rizika lokálně pokročilého karcinomu prostaty na základě tří významných prediktorů extrakapsulárního rozsahu onemocnění, tj. PSA denzity, přítomnosti karcinomu Gleasonova skóre ≥ 7 v biopsii a výsledku 3D-PDS.

ZÁVĚR

Vyšetření prostaty pomocí powerDoppler sonografie s 3D rekonstrukcí je podle analýzy našeho souboru nejspolehlivějším předoperačním diagnostickým nástrojem ke stanovení extrakapsulárního rozsahu onemocnění a invaze semenných váčků. Spolu s PSA denzitou a přítomností agresivního tumoru (Gleasonovo skóre ≥ 7) v biopsii prostaty patří mezi statisticky a klinicky významné prediktory lokálně pokročilého karcinomu prostaty. Zařazení výsledků 3D-PDS namísto DRE či TRUS do nově vytvořených predikčních grafů významně přispívá ke zpřesnění předoperační diagnostiky lokálního rozsahu nádorového onemocnění prostaty.

Zkratky

AUC	– plocha pod křivkou
DRE	– digitální rektální vyšetření
ECE	– extrakapsulární rozsah onemocnění
GS	– Gleasonovo skóre
KP	– karcinom prostaty
MRI	– magnetická rezonance
NPV	– negativní prediktivní hodnota
PPV	– pozitivní prediktivní hodnota
PSA	– prostatický specifický antigen
PSAD	– průměrná hodnota PSA denzity
ROC	– receiver operating curve
SVI	– invaze semenných váčků
TRUS	– transrektální sonografie
3D-PDS	– powerDoppler sonografie s 3D rekonstrukcí

LITERATURA

1. www.uzis.cz
2. Boyle, P., Ferlay, J.: Cancer Incidence and Mortality in Europe, 2004. Ann. Oncol., 2005, 16, s. 481-488.
3. Galper, S. L., Chen, M. H., Catalona, W. J. et al.: Evidence to Support a Continued Stage Migration and

- Decrease in Prostate Cancer Specific Mortality. *J. Urol.*, 2006, 175, s. 907-912.
4. **Noldus, J., Graefen, M., Haese, A. et al.:** Stage Migration in Clinically Localized Prostate Cancer. *Eur. Urol.*, 2000, 38, s. 74-78.
 5. **Walsh, P. C., Donker, P. J.:** Impotence Following Radical Prostatectomy: Insight into Etiology and Prevention. *J. Urol.*, 1982, 128, s. 492-497.
 6. **Michl, U., Graefen, M., Haese, A. et al.:** Prospective analysis of continence and micturation following nerve sparing and non nerve sparing radical retropubic prostatectomy. Significant impact of the nerve sparing procedure on continence. *J. Urol.*, 2001, 165 (Suppl.).
 7. **Eastham, J. A., Kattan, M. W., Rogers, E. et al.:** Risk Factors for Urinary Incontinence After Radical Prostatectomy. *J. Urol.*, 1996, 156, s. 707-713.
 8. **Graefen, M., Walz, J., Huland, H.:** Open Retropubic Nerve-Sparing Radical Prostatectomy. *Eur. Urol.*, 2006, 49, s. 38-48.
 9. **Perrotti, M., Pantuck, A., Rabbani, F. et al.:** Review of Staging Modalities in Clinically Localized Prostate Cancer. *Urology*, 1999, 54, s. 208-214.
 10. **Partin, A. W., Kattan, M. W., Subong, E. N. et al.:** Combination of Prostate-Specific Antigen, Clinical Stage, and Gleason Score to Predict Pathological Stage of Localized Prostate Cancer. A Multi-Institutional Update. *JAMA*, 1997, 277, s. 1445-1451.
 11. **Partin, A. W., Mangold, L. A., Lamm, D. M. et al.:** Contemporary Update of Prostate Cancer Staging Nomograms (Partin Tables) for the New Millennium. *Urology*, 2001, 58, s. 843-848.
 12. **Hittelman, A. B., Purohit, R. S., Kane, C. J.:** Update of Staging and Risk Assessment for Prostate Cancer Patients. *Curr. Opin. Urol.*, 2004, 14, s. 163-170.
 13. **Sauvain, J. L., Palascak, P., Bourscheid, D. et al.:** Value of Power Doppler and 3D Vascular Sonography As a Method for Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. *Eur. Urol.*, 2003, 44, s. 21-30.
 14. **Rubin, J. M., Bude, R. O., Carson, P. L. et al.:** Power Doppler US: a Potentially Useful Alternative to Mean Frequency-Based Color Doppler US. *Radiology*, 1994, 190, s. 853-856.
 15. **Cornud, F., Oyen, R.:** Role of Imaging in the Diagnosis and Staging of Prostatic Adenocarcinomas. *J. Radiol.*, 2002, 83, s. 863-880.
 16. **Ukimura, O., Troncoso, P., Ramirez, E. I., Babaian, R. J.:** Prostate Cancer Staging: Correlation Between Ultrasound Determined Tumor Contact Length and Pathologically Confirmed Extraprostatic Extension. *J. Urol.*, 1998, 159, s. 1251-1259.
 17. **Ellis, J. H., Tempany, C., Sarin, M. S. et al.:** MR Imaging and Sonography of Early Prostatic Cancer: Pathologic and Imaging Features That Influence Identification and Diagnosis. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 1994, 162, s. 865-872.
 18. **Yu, K. K., Hricak, H., Alagappan, R. et al.:** Detection of Extracapsular Extension of Prostate Carcinoma With Endorectal and Phased-Array Coil MR Imaging: Multivariate Feature Analysis. *Radiology*, 1997, 202, s. 697-702.
 19. **Ohori, M., Kattan, M. W., Koh, H. et al.:** Predicting the Presence and Side of Extracapsular Extension: a Nomogram for Staging Prostate Cancer. *J. Urol.*, 2004, 171, s. 1844-1849.
 20. **Graefen, M., Haese, A., Pichlmeier, U. et al.:** A Validated Strategy for Side Specific Prediction of Organ Confined Prostate Cancer: a Tool to Select for Nerve Sparing Radical Prostatectomy. *J. Urol.*, 2001, 165, s. 857-863.
 21. **Horiguchi, A., Nakashima, J., Horiguchi, Y. et al.:** Prediction of Extraprostatic Cancer by Prostate Specific Antigen Density, Endorectal MRI, and Biopsy Gleason Score in Clinically Localized Prostate Cancer. *Prostate*, 2003, 56, s. 23-29.
 22. **Brassell, S. A., Kao, T. C., Sun, L., Moul, J. W.:** Prostate-Specific Antigen Versus Prostate-Specific Antigen Density As Predictor of Tumor Volume, Margin Status, Pathologic Stage, and Biochemical Recurrence of Prostate Cancer. *Urology*, 2005, 66, s. 1229-1233.
 23. **Brawer, M. K., Aramburu, E. A., Chen, G. L. et al.:** The Inability of Prostate Specific Antigen Index to Enhance the Predictive Value of Prostate Specific Antigen in the Diagnosis of Prostatic Carcinoma. *J. Urol.*, 1993, 150, s. 369-373.

Pojistka T-buněk a nebezpečí autoimunity při jejich deregulaci

CD4⁺ T buňky jsou důležité v adaptivní imunitě, jejich dysregulace může vést k autoimunitě. Zde je ukázáno, že multifunkční adaptor protein β -arrestin 1 pozitivně reguluje přežití naivních a aktivovaných CD4⁺ T buněk. Byla nalezena posílená exprese proto-onkogenu Bcl2 skr-

ze β -arrestin 1-dependentní regulaci acetylace histonu H4 na Bcl2 promotoru. Myši s deficiencí genu, který kóduje β -arrestin (Arrb1) byly mnohem odolnější vůči experimentální autoimunitní encefalomyelitidě, zatímco nadměrná exprese Arrb1 náchylnost k této chorobě zvýšila. CD4⁺ T buňky pacienta s roztroušenou sklerózou měly mnohem vyšší expresi Arrb1 a „knock-down“ Arrb1 zvýšil apoptózu vyvolanou blokováním cytokinů. Tyto nálezy ukazují,

že β -arrestin 1 je pro přežití CD4⁺ T buněk klíčový a že je faktorem, který hraje roli ve sklonu k autoimunitě.

Literatura:

Yufeng Shi et al.: Critical regulation of CD4⁺ T cell survival and autoimmunity by β -arrestin 1. *Nature Immunology*, 2007, 8, s. 817-824.

P. Barták

PŮVODNÍ PRÁCE

Syndrom bolestivého měchýře u intersticiální cystitidy: závislost mezi příznaky, endoskopickým nálezem, biopsií a léčbou

¹Zámečník L., ^{1,2}Hanuš T., ¹Pavlík I.

¹Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

²Katedra urologie IPVZ, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Intersticiální cystitida (IC) je chronické nebakteriální zánětlivé onemocnění stěny močového měchýře a je provázeno dominující neuropatickou bolestí. Mezi typické příznaky IC patří: bolesti nad sponou, bolest v močovém měchýři i mimo močení, urgence, polakisurie či nykturie, krátké intervaly mezi mikcemi a urgentní inkontinence. Cílem studie bylo zjistit korelaci mezi symptomovým skóre, endoskopickými a histopatologickými nálezy při biopsii detruzoru a dále korelaci mezi symptomovým skóre před léčbou a po léčbě IC se zaměřením na léčbu intravezikální.

Metody a výsledky. Prospektivně jsme hodnotili soubor 30 pacientek s nově diagnostikovanou IC. Tyto nemocné tvořily 1. skupinu. Kontrolní skupina 2 sestávala z 10 pacientek s asymptomatickou bakteriurií. Skupinu 3 tvořilo 15 pacientek bez mikčních obtíží. K objektivizaci subjektivních příznaků byl použit validovaný dotazník OSQ (Symptom (ICSI) and Problem Indexes (ICPI)). Diagnóza byla stanovena na základě vyhodnocení subjektivních obtíží, výsledků urodynamického vyšetření, endoskopického nálezu v měchýři a histologického vyšetření. Efekt terapie byl hodnocen jako statisticky významný pouze u intravezikální terapie. U pacientek vyšetřených imunohistochemickými metodami s nálezem vyššího počtu mastocytů v zorném poli jsme prokázali statisticky významnou korelaci se skóre ICPI a ICSI. **Závěry.** Změny hodnot ICPI a ICSI před léčbou a po léčbě jsou signifikantně větší u intravezikální terapie než u perorální léčby. Byly nalezeny statisticky významné změny v korelaci hodnot skóre OSQ a histopatologickým nálezem.

Klíčová slova: syndrom bolestivého měchýře, intersticiální cystitida, intravezikální léčba, symptomové skóre.

ABSTRACT

Zámečník L., Hanuš T., Pavlík I.: Painful Bladder Syndrome in Interstitial cystitis: Relation Between Symptoms, Endoscopy and Biopsia Results and the Treatment Effects

Background. Interstitial cystitis/Painful Bladder Syndrome (IC) is a chronic abacterial inflammatory disease of the bladder wall. It is accompanied by predominant neuropathic pain. Typical symptoms of IC include: suprapubic pain, bladder pain even between voiding, urgency, short intervals between micturition with frequency and nocturia. The objective of the study was to find a correlation between a symptom score and endoscopy together with histopathologic findings from the detrusor biopsy and a correlation between symptoms before and after the intravesical treatment.

Methods and Results. We have evaluated a group of 30 patients with newly diagnosed IC prospectively. These patients were in the group 1. Control group 2 consisted of 10 patients with asymptomatic bacteriuria. Group 3 consisted of 15 patients with no voiding symptoms. Validated questionnaire (O'Leary-Sant Symptom (ICSI) and Problem Index (ICPI)) was used to objectify subjective symptoms. The diagnosis of IC was based on the clinical assessment of subjective symptoms, urodynamic results, endoscopy and histology. The efficacy of therapy was found statistically significant only in the intravesical therapy. In the patients with immunohistochemically identified increased numbers of mast cells per one microscopic field, the correlation with ICSI and ICPI score was statistically significant.

Conclusions. Differences in symptom score in the patients before and after the treatment were found significantly higher after the intravesical (with heparin) treatment then after peroral therapy. Significant differences in the correlations of ICSI and ICPI score values with the histopathologic finding (i.e. number of mast cells) were found.

Key words: painful bladder syndrome, interstitial cystitis, intravesical therapy, symptom score. *Zá.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 801–805.

Interstiální cystitida (IC) je chronické nebakteriální zánětlivé onemocnění stěny močového měchýře, provázené zejména bolestí v močovém měchýři (i mimo močení), urgencí (1) a frekventní mikcí, strangurií, dyspareunií nebo bolestí v konečníku, oblasti celého podbřišku či malé pánve. Někdy vyzařuje do křížové oblasti, do pochvy, třísel, na stehna a do uretry. Nucení na močení (i v noci) je prakticky trvalé a velmi frustrující. Jedná se o onemocnění postihující převážně ženy. Je označováno různými názvy (chronická cystitida, neurogení cystitida, syndrom chronické pánevní bolesti). Podle ICS (International Continence Society) je preferován název Painful Bladder Syndrome/Interstitial Cystitis (PBS/IC) (2, 3). Konzultace European Society for the Study of Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome (ESSIC) z roku 2006 doporučuje název "Bladder Pain Syndrome".

Mezi známé urologické příčiny PBS patří například poradiační či specifická cystitida. Obdobnou symptomatologii lze pozorovat také při karcinomu měchýře, carcinoma *in situ* nebo non-specifické bakteriální cystitidě. Pro diagnózu PBS je nutno vyloučit onemocnění, která vyvolávají chronickou pánevní bolest a mohla by imitovat IC: postižení ilioinguinálního, iliohypogastrického a genitofemorálního nervu, pánevního sympatiku, hematom m. pyramidalis, osteitis pubis a adduktorové tendinitidy apod.

Epidemiologie

Údaje z Finska uvádějí prevalenci IC 10,6/100 000 všech obyvatel a 18,1/100 000 žen všech věkových skupin (4). V USA je prevalence onemocnění vyšší než v Evropě – udává se 52 na 100 000, resp. 67 na 100 000 obyvatel (5, 6), přičemž až 17× vyšší prevalence je uváděna u pacientů, jejichž příbuzní 1. řádu trpí IC (7). Průměrný věk při začátku onemocnění bývá okolo 40. roku. Onemocnění se vyskytuje i u dětí a u mužů, kde většinou probíhá pod klinickým obrazem, resp. diagnózou chronické prostatitidy a prostatodynie (8). IC bývá častěji sdružena s dalšími chronickými či bolestivými příznaky (systémový lupus erythematoses, alergie, syndrom dráždivého tračníku, fibromyalgie apod.) (9).

Kombinace močových příznaků a pánevních bolestí může vést k nesprávné diagnóze gynekologického onemocnění a zbytečné laparoskopii či hysterektomii. Z gynekologických příčin PBS se uvádějí: endometrióza, pánevní infekce, srůsty a leiomyom dělohy. Hormonální změny mají efekt na degranulaci mastocytů a zhoršují příznaky v premenstruační fázi a také s nástupem menopauzy (10).

Etiopatogeneze

Etiopatogeneze PBS/IC zůstává stále neobjasněná. Přehled nejvýznamnějších teorií:

1. Porucha integrity stěny močového měchýře – podporuje původní názor, že je za změny ve stěně měchýře zodpovědná porucha bariéry na úrovni uroteliálních buněk. Urotel s normální stavbou a funkcí představuje totiž aktivní metabolickou bariéru (11). Nejpravděpodobnější příčinou je destrukce či defekt tvorby glykosaminoglykanové (GAG) vrstvy mukózy v měchýři (12), což působí snazší penetraci moče urotem do intersticia stěny měchýře, čímž dojde k narušení bariéry hlenu a zvýšení propustnosti pro draslík, který se dostává do intersticia. Zde se vstřebává nebo přetrvává ve stěně a depolarizuje senzitivní nervy,

snad ovlivňuje hladké svalstvo a poškozují krevní zásobení. Může vzniknout sekundární detruzorová instabilita indukci kontrakce hladké svaloviny. Toto vysvětluje nárůst symptomů po jídle bohatém na draslík (citrusy, čokoláda, rajčatový protlak).

2. Neurogení zánět (13) – proces způsobený stimulací periferních nervů, následuje ji vazodilatace a extravazace plazmy. V měchýři může být způsoben stimulací viscerálních větví v aferentní části pánevních nervů. Podstatou neurogeně podmíněného zánětu je uvolnění neuropeptidů stimulovaných antidromálních senzoriálních zakončení s následnou aktivací mastocytů a jejich mediatorů. Histamin uvolněný z mastocytů byl popsán jako příčina příznaků IC. Jako spouštěče degranulace mastocytů se uvádí například: anafylatoxiny, bakterie, cytokiny, léky (lokální anestetika) nebo některé hormony.

3. Autoimunitní podklad IC – vysvětluje vznik IC přítomností protilátek (ANA) a jejich titr koreluje s aktivitou onemocnění (14).

Bolest u PBS/IC

Bolest u PBS/IC není akutní bolestí. U IC se jedná o bolest neuropatickou. Ta zahrnuje všechny bolesti způsobené primárním poškozením nebo dysfunkcí periferního nebo centrálního nervového systému (15). Zánětlivé změny v měchýři při IC mohou způsobit hypersenzitivitu chemosenzitivních aferentních nervových zakončení v měchýři a hyperalgezií. Pokud není bolest již v tomto okamžiku adekvátně léčena, jsou předávány perzistující bolestivé signály z měchýře do oblastí centrálního nervového systému zadními míšními rohy a dochází k fixaci tohoto procesu. Membránové procesy na primárních aferentních vláknech jsou ovlivňovány i funkcí iontových kanálů, z nichž jsou důležité především kanály vápníkové a draslíkové. Změny funkce draslíkových kanálů patří mezi další faktory, které ovlivňují funkci periferních nervových vláken při nocicepci. Velmi důležitým, ale současně jen obtížně ovlivnitelným faktorem, podílejícím se na zesílení a udržování neuropatických bolestí, je lokální dysfunkce autonomního nervového systému, zejména sympatiku (16).

Diagnostika

První symptomy se objeví buď spontánně bez zjevné příčiny, nebo například po chirurgickém výkonu – zejména u žen například po hysterektomii nebo jiné gynekologické operaci, po porodu či jako následek těžké formy bakteriální cystitidy. Ve velmi časných stádiích může onemocnění probíhat pouze záchvatovitě. V rámci anamnézy klademe důraz na přítomnost přidružených onemocnění. Pomocí dotazníků (např. O'Leary-Sant Symptom and Problem Indexes (OSQ) (17) hodnotíme vždy vstupní subjektivní stav, dále stav po léčbě a během dalšího sledování. Důležité je také pečlivé fyzikální vyšetření včetně základního neurologického vyšetření. Standardní laboratorní vyšetření krve (krevní obraz, biochemie séra) a moče (rozbor chemický a vyšetření sedimentu) bývají normální. Při kultivačním vyšetření moče je nutno vyloučit také chlamydiovou a trichomonádovou infekci, při klasické IC je bakteriologický náleznegativní. Vhodné je cytologické vyšetření moče ke spolehlivému vyloučení jiné etiologie mikčních obtíží (carcinoma *in situ* a karcinom měchýře).

Tab. 1. Souhrn léčebných možností u PBS/IC

Mechanismus účinku	léková forma	chirurgické metody
<p><i>Redukce bolesti a senzitivity</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ analgetika ■ opioidy ■ anticholinergika ■ antidepresiva ■ antikonvulziva ■ hypnotika <p><i>Cytodestruktivní techniky</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ chemické či mechanické ničení ■ povrchní či hlubší vrstvy ■ přechodního epitelu <p><i>Epiteliální „coating“ techniky</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ heparin ■ kyselina hyaluronová ■ pentosanpolysulfát sodný ■ BCG vakcína 	<p>perorální subkutánní intravezikální aplikace</p>	<p><i>Endoskopické</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ hydrodistenze měchýře ■ transuretrální resekce ulcerací <p><i>Otevřené</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ parciální či totální cystektomie ■ náhrada močového měchýře ■ jiné typy derivace moče

Indikací k urodynamickému vyšetření při IC je hlavně odlišení příznaků IC od nozologické jednotky hyperaktivního detruzoru.

Ke zjištění permeability stěny močového měchýře lze užít *intravezikální test senzitivity k draslíku*, kdy nastává provokace bolesti v měchýři u 70 % pacientů po aplikaci KCl do měchýře. Častější použití kaliového testu je jeho modifikace v korelaci s cystometrickým nálezem (18).

Dosud byly popsány tyto markery více či méně specifické pro IC: ECP (eosinophil cationic protein), GAG v moči nebo 1,4-MIAA (metylimidazol-acetic acid), APF (antiproliferative factor), HB-EGF (heparin-binding epidermal growth factor – like growth factor) a EGF (epidermal growth factor) (20).

Další diagnostickou metodou je cystoskopie v celkové anestezii. Pro diagnózu IC svědčí krvácející petechie (tzv. glomerulace) či trhliny sliznice, jizvy na sliznici po jeho hydrodistenzi. Hunnerova ulcerózní cystitida je vzácnější – je popisována v pouhých 8 %. Po cystoskopii odebíráme biopsii z hloubky tak, aby postihovala i svalovinu měchýře (detruzor). Typickým nálezem svědčícím pro IC jsou zánětlivé změny v lamina propria mukózy, průkaz mastocytů a eozinofilů, fibrotická přestavba detruzoru, zánětlivá celulizace a hemoragie v lamina propria. Při imunohistochemickém vyšetření jsou patrné protilátky IgM ve stěně cév, spolu s komplemtem C3, C4 a C1q a změny v poměru T a B lymfocytů.

Léčba IC

Odpověď na multimodální léčbu je individuální (21). Prvním krokem v léčbě nově diagnostikované IC bývá tzv. režimová terapie: redukce stresu a dietní opatření. Z praxe je známo, že změnou diety může dojít ke zmírnění či dokonce vymizení bolestivých příznaků IC. Léčbu lze dělit podle různých hledisek. Souhrn ukazuje tabulka 1.

SOUBOR PACIENTŮ A POUŽITÉ METODY

Cílem studie bylo zjistit korelaci mezi symptomovým skóre, endoskopickými a histopatologickými nálezy při biopsii detruzoru

Tab. 2. Hodnocení cystoskopického nálezu dle ESSIC

stupeň 0	normální sliznice
stupeň I	petechie v minimálně 2 kvadrantech
stupeň II	velké podslizniční krvácení (ecchymózy)
stupeň III	difúzní krvácení celé sliznice měchýře
stupeň IV	trhliny sliznice, s/bez krvácením/edémem
kapacita močového měchýře v ml	

a dále korelaci mezi symptomovým skóre před léčbou a po léčbě IC. Hodnotili jsme soubor 30 pacientek s nově diagnostikovanou IC v letech 2004–2006 (z celkového množství 145 pacientek s prokázanou IC, které jsou sledovány na našem pracovišti od roku 1997). Tyto nemocné tvořily skupinu 1 (39,2±8,4 let). Interval od začátku onemocnění ke stanovení diagnózy IC byl průměrně 36 měsíců. Kontrolní skupina 2 sestávala z 10 pacientek průměrného věku 37,1±4,5 let s asymptomatickou bakteriurií. Skupinu 3 tvořilo 15 pacientek průměrného věku 36,3±5,3 let bez mikčních obtíží. K objektivizaci subjektivních příznaků byl použit validovaný dotazník (O'Leary-Sant Symptom (ICSI) and Problem Indexes (ICPI) (17). Diagnóza IC byla stanovena na základě klinického vyhodnocení subjektivních obtíží, výsledků urodynamického vyšetření, endoskopického nálezu v měchýři a histologického vyšetření.

Pro hodnocení závislosti symptomového skóre a histopatologického nálezu jsme podle počtu mastocytů v lamina propria/nebo v intersticiu v zorném poli při histopatologickém vyšetření pacientky (30 pacientek) rozdělili do 3 skupin (stupňů): 1. stupeň: 0–7/0–5 mastocytů na zorné pole mikroskopu (9 pacientek), 2. stupeň: 8–14/6–10 mastocytů (15 pacientek) a 3. stupeň 15 a více/11 a více mastocytů (6 pacientek). Pro popis endoskopického nálezu jsme užívali hodnocení dle ESSIC (tab. 2) (22), přičemž ze skupiny 1 jsme hodnotili I. stupněm nález u 16 pacientek, stupněm II nález u 3 pacientek a stupněm III nález u 1 z 20 pacientek, které byly léčeny intravezikální terapií (heparin).

VÝSLEDKY

1. Průměrné skóre ICSI bylo u pacientek ve skupině 1 před perorální léčbou 16,2±1,4, průměrné skóre ICPI bylo

13,4±2,5. Po léčbě se ICSI a ICPI snížily na 13,0±3,5, resp. 7±2,8. Efekt perorální terapie byl hodnocen jako statisticky nevýznamný ($p=0,15$).

2. Intravezikální terapie instilací heparinu byla hodnocena v intervalu 6–48 měsíců od skončení léčby u 20 pacientek. Průměrné skóre ICSI bylo u pacientek s IC před intravezikální léčbou 17,2±3,8, průměrné skóre ICPI bylo 13,4±2,6. Po léčbě se ICSI a ICPI snížily na 11,7±3,1, resp. 4,7±2,3, tedy statisticky významně ($p=0,05$).

3. Průměrné skóre ICSI bylo u pacientek kontrolní skupiny 2 (10 pacientek s asymptomatickou bakteriurií) před léčbou 8,6±1,9 a průměrné skóre ICPI bylo 5,6±0,4. Po antibakteriální léčbě se ICSI a ICPI snížily na nulové hodnoty.

4. Skóre ICSI a ICPI u kontrolní skupiny 3 (15 pacientek bez mikčních obtíží) bylo nulové.

5. U pacientek vyšetřených imunohistochemickými metodami s nálezem vyššího počtu mastocytů v zorném poli (tedy u vyšších histopatologických stupňů, tj. 2. a 3. stupně) jsme prokázali statisticky významnou korelaci se skóre ICPI a ICSI ($p=0,049$).

6. Nebyla nalezena statisticky významná korelace mezi hodnotami skóre OSQ a nálezem endoskopickým, přestože u endoskopického stupně II a III (dle protokolu ESSIC (22)) jsme zaznamenali vyšší hodnoty indexů ICSI a ICPI. Pacientky též udávaly větší obtíže při naplněném měchýři a pacientky s nižší kapacitou měchýře udávaly větší bolesti po evakuaci měchýře.

DISKUZE

Na možnost PBS/IC jako zdroj neuropatické bolesti je třeba myslet u pacientů s jinak nevysvětlitelnými pánevními bolestmi. Těžištěm diagnostiky a terapie IC zůstává precizní zhodnocení symptomatologie pomocí validovaných dotazníků, standardizované klinické vyšetření a cystoskopický nález. Ačkoli je onemocnění chronické a recidivující, správná indikace má dlouhodobě příznivý efekt léčby. Intravezikální léčba (včetně heparinu) má významné místo v multimodální léčbě IC.

Endoskopické, urodynamické a histopatologické vyšetření je u pacientů PBS indikováno především k vyloučení jiných stavů imitujících IC (hyperaktivita močového měchýře, karcinom močového měchýře či specifické záněty) (23). Výsledek histopatologického vyšetření (biopsie) nemá prediktivní význam pro další vývoj onemocnění (24).

ZÁVĚR

1. Hodnoty OSQ skóre před a po intravezikální terapii prokazují statisticky signifikantní změny ($p=0,05$). Změny před léčbou a po léčbě jsou signifikantně větší u intravezikální terapie než u perorální léčby.

2. Byly nalezeny statisticky významné změny v korelaci hodnot skóre OSQ a histopatologickým nálezem (resp. počtem mastocytů).

3. Nebyla nalezena statisticky významná korelace mezi hodnotami skóre OSQ s nálezem endoskopickým.

4. Heparin lze v intravezikální léčbě IC považovat za účinný, bezpečný a ekonomicky výhodný lék, s možností variabilního dávkování a intervalů.

Zkratky

ANA	– antinukleární protilátky
APF	– antiproliferative factor
EGF	– epidermal growth factor
ESSIC	– European Society for the Study of Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome
GAG	– glykosaminoglykany
HB-EGF	– heparin-binding epidermal growth factor – like growth factor
IC	– intersticiální cystitida
ICPI	– Interstitial Cystitis Problem Index
ICS	– International Continence Society
ICSI	– Interstitial Cystitis Symptom Index
1,4-MIAA	– metylimidazol-acetic acid
OSQ	– O'Leary-Sant Questionnaire
PBS/IC	– Painful Bladder Syndrome/Interstitial Cystitis

LITERATURA

1. **Diggs, C., Meyer, W. A., Langenberg, P. et al.:** Assessing Urgency in Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *Urology*, 2007, 69, s. 210-214.
2. **Abrams, P. H., Cardozo, L., Fall, M. et al.:** The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the international continence society. *Neurourol. Urodyn.*, 2002, 21, s. 167-178.
3. **Warren, J. W., Meyer, W. A., Greenberg, P. et al.:** Using the International Continence Society's definition of painful bladder syndrome. *Urology*, 2006, 67, s. 1138-1142.
4. **Oravisto, K. J.:** Epidemiology of interstitial cystitis. *Ann. Chir. Gynaecol. Fenn.*, 1975, 64, s. 75-77.
5. **Curhan, G. C., Speizer, F. E., Hunter, D. J. et al.:** Epidemiology of interstitial cystitis: A population based study. *J. Urol.*, 1999, 161, s. 549-552.
6. **Gillenwater, J. Y., Wein, A. J.:** Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Disease Workshop on interstitial cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28-29, 1987. *J. Urol.*, 1988, 140, s. 203-206.
7. **Warren, J. W., Jackson, T. L., Langenberg, P. et al.:** Prevalence of interstitial cystitis in first-degree relatives of patients with interstitial cystitis. *Urology*, 2004, 63, s. 17-21.
8. **Clemens, J. Q., Brown, S. O., Kozloff, L. et al.:** Predictors of symptom severity in patients with chronic prostatitis and interstitial cystitis. *J. Urol.*, 2006, 175, s. 963-966.
9. **Alagiri, M., Chottiner, S., Ratner, V. et al.:** Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes. *Urology*, 1997, 49, s. 52-57.
10. **Powell-Boone, T., Ness, T. J., Cannon, R. et al.:** Menstrual cycle affects bladder pain sensation in subjects with interstitial cystitis. *J. Urol.*, 2005, 174, s. 1832-1836.
11. **Kanai, A., de Groat, W., Birder, L. et al.:** Symposium report on urothelial dysfunction: pathophysiology and novel therapies. *J. Urol.*, 2006, 175, s. 1624-1629.
12. **Anderson, V. R., Perry, C. M.:** Pentosan polysulfate: a review of its use in the relief of bladder pain or discomfort in interstitial cystitis. *Drugs*, 2006, 66, s. 821-835.
13. **Elbadawi, A.:** **Interstitial cystitis:** a critique of current concepts with a new proposal for pathologic diagnosis and pathogenesis. *Urology*, 1997, 49, s. 14-40.
14. **Peeker, R., Atanasiu, L., Logadottir, Y.:** Intercurrent autoimmune conditions in classic and non-ulcer interstitial cystitis. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 2003, 37, s. 60-63.

15. **Lotenfoe, R. R., Christie, J., Parsons, A. et al.:** Absence of neuropathic pelvic pain and favorable psychological profile in the surgical selection of patients with disabling interstitial cystitis. *J. Urol.*, 1995, 154, s. 2039-2042.
16. **Lutgendorf, S. K., Latini, J. M., Rothrock, N. et al.:** Autonomic response to stress in interstitial cystitis. *J. Urol.*, 2004, 172, s. 227-231.
17. **O'Leary, M. P., Sant, G. R., Fowler, F. J., Jr. et al.:** The interstitial cystitis symptom index and problem index. *Urology*, 1997, 49, s. 58-63.
18. **Daha, L. K., Riedl, C. R., Lazar, D. et al.:** Do cystometric findings predict the results of intravesical hyaluronic acid in women with interstitial cystitis? *Eur. Urol.*, 2005, 47, s. 393-397.
19. **Zhang, C. O., Li, Z. L., Kong, C. Z.:** APF, HB-EGF, and EGF biomarkers in patients with ulcerative vs. non-ulcerative interstitial cystitis. *BMC Urol.*, 2005, 5, s. 7.
20. **Erickson, D. R., Kunselman, A. R., Bentley, C. M. et al.:** Changes in urine markers and symptoms after bladder distention for interstitial cystitis. *J. Urol.*, 2007, 177, s. 556-560.
21. **Dell, J. R., Butrick, C. W.:** Multimodal therapy for painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *J. Reprod. Med.*, 2006, 51, s. 253-260.
22. **Nordling, J., Anjum, F. H., Bade, J. J. et al.:** Primary evaluation of patients suspected of having interstitial cystitis (IC). *Eur. Urol.*, 2004, 45, s. 662-669.
23. **Erickson, D. R., Tomaszewski, J. E., Kunselman, A. R. et al.:** Do the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases cystoscopic criteria associate with other clinical and objective features of interstitial cystitis? *J. Urol.*, 2005, 173, s. 93-97.
24. **MacDermott, J. P., Charpied, G. C., Tesluk, H. et al.:** Can histological assessment predict the outcome in interstitial cystitis? *Br. J. Urol.*, 1991, 67, s. 44-47.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NR 8098-3.

OSOBNÍ ZPRÁVY

PROF. MUDr. PETR BROULÍK, DrSc. – 70 LET

Profesor MUDr. Petr Broulík, DrSc. se dožívá 3. října 2007 neuvěřitelných 70 let. Narodil se v Plzni a vystudoval FVL UK v Praze. Téměř celý jeho profesionální život je spjat s 3. interní klinikou 1. lékařské fakulty UK, na kterou nastoupil v roce 1964. Pracuje zde tedy dlouhých 43 let. Stal se významným českým internistou, endokrinologem a především osteologem.

Vysokou aktivitu a nízký biologický věk si Petr udržuje především sportem. Košíkovou hrál vrcholově a zná téměř všechny české basketbalisty a z košíkové se zná i například s panem prezidentem Klausem či s bývalým ministrem Ježkem. Ještě v 65 letech hrál dokonce soutěžní zápasy, nyní hraje již jen rekreačně. Několikrát se svým týmem vyhrál například Pražský přebor a hrál i zápasy ligové. Mnoho let byl sportovním funkcionářem a na klinice máme v jeho slozce založeno například poděkování od ČSTV za přípravu účasti košíkářů na Olympijských hrách v Montrealu v roce 1976, kam ho ale nakonec nepustili.

Petr Broulík patří po generaci k nejoblíbenějším učitelům fakulty. Po roce 1989 se stal proděkanem 1. lékařské fakulty UK pro studium, léta je členem Akademického senátu a při volbách dostává vždy téměř nejvíce hlasů. Mnoho let už se interna nepřednáší, a tak Petr získává svou popularitu u studentů přímo v seminářích a stážích, zejména svým důrazem na propedeutiku. Celé generace absolventů fakulty vědí, že začínal lékařskou dráhu v malé



nemocnici v Podbořanech, kde pobyl na interním oddělení několik let od promoce v roce 1961. Petr vyprávěním o působení v malé nemocnici ukazuje, jak významná je anamnéza, fyzikální vyšetření a rozhodování i bez pomoci a složitých vyšetřovacích metod. V letech 1963–1964 pracoval v Ústavu experimentální fyziologie fakulty. V roce 1964 přešel na naši kliniku nejprve jako sekundární lékař a od roku 1970 jako odborný asistent. Byl tak jedním z posledních asistentů, uvedeným do školské funkce ještě prof. Josefem Charvátém. Od roku 1968 působil dva roky v Ústavu experimentální endokrinologie v Alabamě ve Spojených státech amerických a tyto kontakty udržuje dodnes. Zasloužil se nejen o výjezdy našich studentů, ale pravidelně přijíždí na letní stáž i studenti z University of Birmingham v Alabamě. V roce 1980–1981 pracoval v Endokrinologickém oddělení University v Aarhusu v Dánsku.

V roce 1988 se stal docentem a v roce 1992 profesorem vnitřního lékařství. Vedle vedení oddělení, rozsáhlé ambulantní a pedagogické činnosti si našel vždy čas i na experimentální práci na zvířatech. V roce 1977 obhájil kandidátskou práci na téma „Regulace výdeje kalcitoninu štítnou žlázou“ a doktorskou práci v roce 1988 na téma „Metabolické účinky parathormonu“. Zabýval se tedy zejména tzv. metabolickými osteopatiemi, a tak spoluzaložil v Česku další obor – osteologii. Z originálních nápadů, prokázaných pak na experimentálních zvířatech, vycházejí jeho publikace, z nichž mnoho bylo otištěno ve vysoce impaktovaných časopisech – první v roce 1972 v *Endocrinology*, ten zatím poslední v lednu 2007 v *Hormon Metabolic Research*. Jako skvělý pedagog napsal i několik monografií a mnoho kapitol do skript a učebnic. V roce 2003 dostal cenu České lékařské společnosti za monografii „Poruchy fosfokalciového metabolismu“. Prof. Broulík byl dlouholetým funkcionářem výborů odborných společností ČLS, a je i dlouholetým členem předsednictva České lékařské společnosti JEP. Petr Broulík pracuje stále na plný úvazek a na klinice pobývá dlouho do večera. Dlouhá léta byl členem vedení kliniky a nyní má více času na studenty a pacienty.

Jubilantovi přejeme do dalších let hlavně hodně zdraví.

*Za kolektiv kliniky Štěpán Svačina,
Petr Sucharda
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1*

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Rozvoj laparoskopické operativy dospělých na Urologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze

Šafařík L., Novák K., Sedláček J., Macek P., Pešl M., Sobotka R., Dvořáček J.
Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Laparoskopie je nejmodernější operační metoda, jejíž hlavní výhodou je minimální invazivita pro pacienta. V urologii se laparoskopie prosadila až ve druhé polovině 90. let 20. století, přesto to bylo právě v urologii, kde byly nasazeny i první roboty, s jejichž pomocí je možné provádět i velmi složité ablačně-rekonstrukční operace na malém prostoru. Cena laparoskopických operací je však vysoká a zatím je jediným omezujícím prvkem, neboť technické postupy a vymezení jednotlivých indikací byly již zvládnuty.

Klíčová slova: laparoskopie, urologie, robotika.

SUMMARY

Šafařík L., Novák K., Sedláček J., Macek P., Pešl M., Sobotka R., Dvořáček J.: Progress of Laparoscopic Surgery in Adults at the Department of Urology of the First Faculty of Medicine and General Teaching Hospital

Laparoscopy is the most modern operative technique, the main advantage of which is the least invasivity. In urology, the laparoscopy has won its yield only in nineties of 20th century, but it was in urology, where the robots were launched as first, and nowadays using them it is possible to perform ablative/reconstructive surgery in a tiny intracorporeal space. The price of laparoscopic operations is high and has been the only limit up to now, but technical approaches and indications have already been fixed.

Key words: laparoscopy, urology, robotics.

Ša.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 806–808.

Laparoskopie patří mezi moderní operační metody díky své minimální invazivitě a orientaci na maximální anatomické pojetí operativy (1). Laparoskopie není výlučně urologickou záležitostí, naopak v urologii se rozvinula poměrně pozdě, a to teprve počátkem 90. let. Není to však pouze vinou urologů, neboť ti již od 30. let 20. století měli poměrně dobré zkušenosti s endourologickými operacemi dolních a od 70. let i horních močových cest. Oč váhavěji se laparoskopie v urologii začala uplatňovat mezi chirurgickými obory, o to razantněji se posléze rozšířila a zaujala pevné místo na pracovištích, která se nebála „dětských nemocí“ začátečníků a šla razantně za svým cílem (2). V současné době se dá říci, že laparoskopická nefrektomie je již běžným standardem většiny velkých urologických pracovišť (3, 4).

METODIKA A VÝSLEDKY

První laparoskopickou operaci na Urologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze provedl Mr. Adrian Joyce při své návštěvě v Praze v roce 1993. Operoval tehdy transperitoneálně varikokély za účasti mnoha pozvaných pražských i mimopražských urologů. Již tehdy bylo ale jasné, že tato velmi efektivní operace provedená z pouhých 3 portů klade nemalé nároky na eru-

dici operujícího a na technické vybavení pracoviště. Proto trvalo relativně dlouhou dobu, než se podařilo vytvořit podmínky pro rutinní provádění těchto operací. Od roku 1999 se však začaly provádět standardně adrenalektomie laparoskopickou cestou a k tomu přibývaly postupně i další operace.

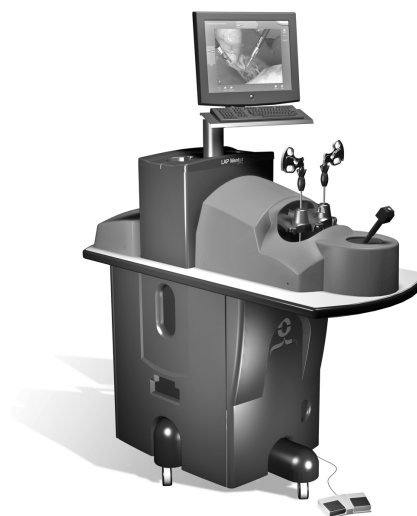
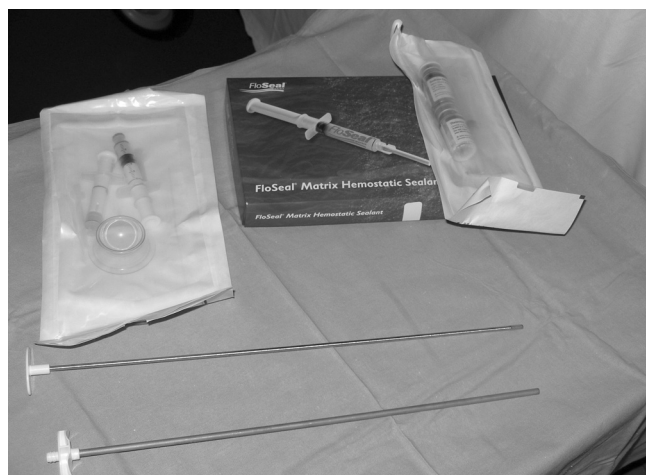
Základní přístup, který je v laparoskopii dnes používán, je transperitoneální (5). Přestože urologické orgány se převážně vyskytují v retroperitoneu, orientace a prostorové důvody vedou většinu operátorů operovat touto cestou. Retroperitoneoskopický přístup je též možný a v určitých lokalizacích i výhodnější, avšak prostor je mnohem menší a orientace náročnější (6). U dospělé populace je současné těžiště operativy v odstraňování funkčních i afunkčních nádorů nadledvin, odstraňování zhoubných nádorů ledvin s nádory T1 a T2, provádění resekcí nádorů ledvin ve vybraných indikacích a rekonstrukce vrozených hydronefróz – pyeloplastiky. Další operace jsou prováděny spíše výjimečně, a to často spíše z důvodů malého množství pacientů nebo indikací k alternativním operačním (otevřeným) postupům (pánevní a retroperitoneální lymfadenektomie, radikální prostatektomie aj.). Přehled o počtech a typech laparoskopických operací uvádí tabulka 1.

V klasických případech v celkové anestezii nejprve položíme pacienta tak, aby nám zemská gravitace umožnila co nejlepší přístup k operovanému orgánu. V případě ledvin

Tab. 1. Počty laparoskopicky operovaných dospělých na Urologické klinice 1. LF UK a VFN

Adrenalectomie (pro nádory)	afunkční	73
	Conn	57
	Cushing	20
nefrektomie (benigní)		16
nefrektomie (pro nádor)		47
resekce ledvin pro zhoubný nádor		9
retroperitoneální lymfadenektomie		22
pánevní lymfadenektomie		16
pyeloplastika ledvinné pánvičky		18
ureterolitomie		3
radikální prostatektomie		4
(transperitoneálně, preperitoneálně, LSI)		
feochromocytom (laparoskopicky)		37
celkem		322

a nadledvin je nemocný polohován operovanou stranou nahoru, zatímco intraabdominální orgány (střeva, játra, slezina) mají tendenci klesat v opačném směru. V případě operací v pánvi je ze stejných důvodů nejvýhodnější Trendelenburgova poloha. Tenzní kapnoperitoneum je adjustováno na 12 mm sloupce rtuti tak, aby nedocházelo k srdečnímu selhání v důsledku sníženého nebo naopak zvýšeného preloadu. Přesto musíme počítat s resorpcí CO₂ a při déletrvajících operacích i s metabolickou acidózou, která může být příčinou různých arytmií. Roviny preparace za pomoci moderních videoskopických a kamerových systémů (HDTV) jsou zpravidla dobře patrné, i když v případě operací malignit máme situaci ztíženou často pokročilostí nádorového růstu přes hranice orgánu bez respektu k anatomickým rovinám. K nejnáročnějším pak patří operace po předchozí chemo- a radioterapii v případě reziduálních hmot v retroperitoneu (uzlinové pakety u nádorů varlat, gynekologických orgánů, případně u dalších malignit s metastázami do retroperitonea – karcinomy ledvin, plic aj.). Kontrola krvácení v laparoskopii je důležitá nejenom kvůli omezení ztrát, ale i z hlediska dobrého přehledu v operačním poli, neboť musíme mít stále na paměti, že se vlastně jedná o základní článek telechirurgie. Šicí materiály se nijak neliší od těch, které užíváme při otevřené operativě, avšak vždy musíme mít na paměti velikost jehly vzhledem k portu. Manipulace s jehlou pak vyžaduje nepochybnou zručnost, kterou je možné a v dnešní době i prakticky realizovatelné si vyzkoušet na simulátorech (obr. 1). Kromě toho často používáme svorky z titanu, plastu nebo rezorbovatelných materiálů. V nejnovější době se nám osvědčilo užití tkáňových lepidel (obr. 2). Jde o dvousložkové komponenty, které jsou významnou pomocí při resekcích nádorů ledvin (7). Jak známo, ledvinná tkáň je velmi prokrvená a šití křehkého parenchymu je velmi obtížné, neboť dochází prořezání stehů, nebo jejich nedotažení. Výsledek je vždy stejný, tj. pokračující krvácení, které bývá mnohazdrojové. U ledvin navíc máme jen omezený čas teplé ischemie, která by neměla trvat déle než 30 minut. Významným zlepšením vedoucím k prodloužení této doby se zachovou funkčního parenchymu je předoperační sondáž dutého systému ledviny ureterálním katétre 6–8 F a kontinuálním ochlazením oblasti hilu transluminální metodou, když podáváme během operace do ureterálního katétru fyziologický roztok ochlazený na 4 °C. Za těchto okolností můžeme pracovat i déle na ledvině s dočasně uzavřenou renální arterií, na níž je cévní svorka.

**Obr. 1.** Laparoskopický simulátor Symbionix**Obr. 2.** Tkáňové lepidlo Flo Seal užívané při laparoskopiích

U čistě rekonstrukčních operací, jakými jsou psychoplastiky, máme poněkud ztíženou pozici, neboť dospělí pacienti, u nichž se často náhodně vrozená stenóza pyeloureterálního přechodu manifestuje až po desítkách let zánětem nebo sekundární litiázou, mají jen velmi omezenou regenerační schopnost parenchymu. V těchto případech je náš úspěch operace často ohraničen jen na zlepšení průtoku rozšířeným segmentem bez velké naděje na zlepšení parenchymových funkcí. Je to však jistě dobrá cesta k prevenci recidivy sekundární litiázy, případně vytvoření pyonefrosu při často opakované ascendentní infekci močových cest. Zásadní benefit pro pacienta dříve operovaného zpravidla z lumbotomie je kromě malých jizev a mnohem menší bolestivosti též malá pravděpodobnost kýly v portu a prakticky stejné funkční výsledky jako při otevřené operaci (8). K nejnáročnějším laparoskopickým operacím patří laparoskopické adrenalectomie pro feochromocytom, případně exstirpace paragangliomu (9, 10). Tyto nádory rostou relativně rychle a jsou bohatě vaskularizované. To, co je však dělá velmi nebezpečnými, je sekrece katecholaminů, které jsou vyplavovány přímo do dolní duté žíly během preparace v okolí nádoru. Klinický efekt je zřejmý okamžitě, kdy má nemocný i v celkové anestezii závažné arytmie a kolísání krevního tlaku ve zcela nefyziologickém rozmezí. Za této situace

trváme vždy na tom, aby nemocný měl dostatečně dobrou předoperační přípravu alfa- i často betablokatory a během anestezie musí mít zajištěny arteriální i žilní vstupy. Vyplavování katecholaminů můžeme významně omezit včasným klipováním centrální žíly (žil), ale následný pokles systémového krevního tlaku musí být kompenzován výrazným přísunem elektrolytů a často doplněn i podáním dodatečných katecholaminů po 1–2 dny v pooperačním období do stabilizace oběhu, který je z důvodů útlumu citlivosti adrenergních receptorů velmi labilní. Přesto jsme v našem souboru úspěšně operovali pacienty, kteří měli i mnohasetgramové feochromocytomy a dosud u nich není patrná recidiva. Z hlediska radikality si však musíme uvědomit, že dle nové klasifikace PASS, má celá řada feochromocytomů maligní rysy s potenciálem pozdější recidivy (tab. 2). Sami jsme operovali několik takových pacientů (ovšem otevřenou cestou), kteří měli metastázy již v paraaortálních uzlinách nebo dokonce intrakaválně po předchozích otevřených adrenalectomiích. Přesto se dá říci, že jak z hlediska oběhové stability při operaci, bezpečného stavění krvácení a následné dostatečné radikality operace, jsme zatím neměli žádnou recidivu u nemocného s feochromocytomem, primárně operovaným na našem pracovišti *laparoskopicky*.

S tím samozřejmě souvisí otázka možnosti pouhé parciální resekce feochromocytomu, či jakéhokoli jiného nádoru nadledviny, s ponecháním části reziduální nadledvinové tkáně.

Tab. 2. Počty feochromocytomů operovaných laparoskopicky a otevřenou cestou v letech 2000–2007

laparoskopicky	37 (82,3 %)
otevřeně	8 (17,7 %)
celkem	45

Tato filozofie vychází z myšlenky, že je vždy lepší, pokud má člověk zachovánu svoji vlastní sekreci a regulaci nadledvinových hormonů, než tyto hormony uměle dodávat. Naproti tomu stojí však několik závažných argumentů. V první řadě musíme mít na mysli, že se jedná o *nádor* (solidní expanzi) nejisté biologické povahy, která je známá až po patologicko-anatomickém vyšetření, které následuje několik dní po operaci. Jak ukazuje naše zkušenost, více jak polovina feochromocytomů má PASS skóre > 4, tj. padá do kategorie potencionálně maligních nádorů. Za druhé, v případě párového orgánu, kterým nadledviny jsou, je již mnohaletá zkušenost, že kontralaterální orgán zcela bez problému zvládne udržet hormonální sekreci na odpovídající úrovni a nemocný není v životě nijak omezen. Za třetí, z technického hlediska je nepřijatelné (a také velmi nesnadno proveditelné) oddělit zbytek kory nadledviny od někdy dosti velkého feochromocytomu vyrůstajícímu původně ze dřene nadledviny. Ponechání reziduální tkáně feochromocytomu je velmi pravděpodobné. Následná reoperace pak jistě patří k vrcholům operačního umění vůbec (!).

SHRNUTÍ

Laparoskopie je moderní progresivní operační metoda, jejíž výhody ocení nejlépe sám nemocný. Z hlediska jejího možného dalšího rozšiřování je nesmírně důležitá úloha výuky, kte-

rou je v dnešní době možné získat na simulátorech virtuální reality, jež zbaví začátečníky mnohé stresové situace (11, 12). V další fázi je však nezbytně nutné, aby operující měl dostatek pacientů k udržení své těžce nabyté erudice. To je často zanedbávaný faktor, neboť „umění laparoskopicky operovat“ není možné mít jen v záloze, ale je mu v současné době již nutno přiznat stejné postavení jako ve své době transuretrální prostatektomie (TURP) versus otevřená transvezikální prostatektomie (PE). Z historie víme, že trvalo desítky let, než konzervativnost mnoha odborníků velkých jmen podlehl běžné každodenní praxi a endoskopická metoda jasně zvítězila nad historicky důležitou, nicméně překonanou etapou otevřených prostatektomií. V moderní době již nemůžeme spoléhat na desítky let, ale musíme se ubírat společně s trendem, který nasadily technologické velmoci, které také učinily nezbytné kroky k ověření nejenom schůdnosti, ale i praktickému využití této nové minimálně invazivní metody.

Zkratky

HDVT – high definition television

PASS – pheochromocytoma adrenal score scale

TURP – transuretrální resekce prostaty

LITERATURA

1. **Stolzenburg, J. U., Katsakiori, P. F., Liatsikos, E. N.:** Role for laparoscopy for reconstructive urology. *Curr. Opin. Urol.*, 2006, 16, s. 413-418.
2. **Janetschek, G.:** Reconstructive procedures in laparoscopic urology. *Urologe A.*, 2006, 45, s. 1127-1128, s. 1130-1132.
3. **Samuelson, M. L., Cadeddu, J. A., Matsumoto, E. D.:** Laparoscopic decision making: impact of preoperative reading and laparoscopic experience. *J. Urol.*, 2006, 176, s. 1553-1557.
4. **Qazi, H. A., Manikandan, R., Philip, J. et al.:** Laparoscopic urology practice in the uk: current trends and future prospects. *BJU Int.*, 2006, 98, s. 492-494.
5. **Jurczok, A., Hamza, A., Nill, A., Gerbershagen, H. P., Fornara, P.:** The value of laparoscopic kidney surgery in urology. *Urologe A.*, 2006, 45, s. 1111-1112, s. 1114-1117.
6. **Tadini, B., Repetto, L., Guarino, N. et al.:** Retroperitoneoscopic renal surgery in children: our experience. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.*, 2006, 16, s. 305-307.
7. **Gerber, G. S., Stockton, B. R.:** Laparoscopic partial nephrectomy. *J. Endourol.*, 2005, 19, s. 21-24.
8. **Mumtaz, F. H., Kommu, S. S., Siddiqui, E. et al.:** Minimally invasive treatment of ureteropelvic junction obstruction: optimizing outcomes with concomitant cost reduction. *J. Endourol.*, 2006, 20, s. 663-668.
9. **Wilhelm, S. M., Prinz, R. A., Barbu, A. M. et al.:** Analysis of large versus small pheochromocytomas: operative approaches and patient outcomes. *Surgery*, 2006, 140, s. 553-559, discussion 559-560.
10. **Disick, G. I., Palese, M. A.:** Extra-adrenal pheochromocytoma: diagnosis and management. *Curr. Urol. Rep.*, 2007, 8, s. 83-88.
11. **Frede, T., Jaspers, J., Hammady, A. et al.:** Robotics and telemanipulation: update and perspectives in urology. *Minerva Urol. Nefrol.*, 2007, 59, s. 179-189.
12. **Montorsi, F.:** A Plea for Integrating Laparoscopy and Robotic Surgery in Everyday Urology: The Rules of the Game. *Eur. Urol.*, 2007 (v tisku).

PŮVODNÍ PRÁCE

Analýza výsledků perkutánních extrakcí konkrementů

Macek P., Novák K., Hanuš T., Babjuk M., Pešl M., Šafařík L., Fógel K., Soukup V., Dvořáček J., Sedláček J., Fógel K., Stolz J., Čapoun O.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Perkutánní extrakce konkrementu je efektivní méně invazivní metoda léčby litiázy. Autoři retrospektivně hodnotí výsledky těchto výkonů provedených na jednom pracovišti (Urologická klinika Všeobecné fakultní nemocnice v Praze) v období leden 2005 až červen 2007.

Metody a výsledky. Vyhledání pacientů bylo provedeno vyhodnocením operačních protokolů uvedených výkonů za leden 2005 až červen 2007. Následně byla provedena retrospektivní analýza údajů z elektronické a papírové dokumentace a jejich vyhodnocení. Perkutánní extrakci konkrementu podstoupilo v uvedeném období celkem 150 pacientů. Z toho u 117 (78 %) pacientů se jednalo o primární a u 33 (22 %) pacientů o sekundární výkon. Soubor tvořilo 85 (56,7 %) mužů a 65 (43,3 %) žen. U těchto pacientů bylo v 46 % (69x) operováno vpravo a v 54 % (81x) vlevo. Průměrný věk pacientů byl 52,9 roku (SD ± 16,3). Průměrná velikost konkrementu byla 18,3 (SD ± 9,5) mm. U 19 (12,7 %) pacientů se jednalo o odlitkovou litiázu a v 77 (51,3 %) případech se jednalo o vícečetnou litiázu. V 82 (54,7 %) případech bylo nutné provedení intrakorporální litotripsie. Po výkonu byl 78 (52 %) pacientů bez reziduální litiázy. Celkem 24 (16 %) pacientů mělo anatomickou abnormalitu horních močových cest. Nejčastější složkou (v 64,3 %) analyzovaných konkrementů byl kalcium oxalát.

Závěry. Množství pacientů bez litiázy pouze po perkutánní extrakci je na dolní hranici literárně uváděných údajů. Definitivní efektivita řešení litiázy je nicméně dále ovlivněna dalšími výkony (zejména extrakorporální litotripsí), které nebyly do současného hodnocení zahrnuty.

Klíčová slova: perkutánní extrakce konkrementu, litiáza, litotripsie.

ABSTRACT

Macek P., Novák K., Hanuš T.: Analyse of Results of Percutaneous Nephrolithotomies

Background. Percutaneous nephrolithotomy is an effective less invasive method for the treatment of nephrolithiasis. Authors retrospectively analysed results of this procedure performed in a single centre (Department of Urology, General University Hospital, Prague) from January 2005 till June 2007.

Methods and Results. Patients were acquired by an analysis of operating reports performed over a period January 2005 till June 2007 and subsequently a retrospective analysis of electronic and paper patient's records was carried out. Percutaneous nephrolithotomy was performed in 150 patients. Of those, 117 (78 %) patients underwent primary and 33 (21,3 %) secondary procedure. Analysed group consisted of 85 (56,7 %) men and 65 (43,3 %) women. Right-sided procedure was performed in 46 % (69 times) and left-sided in 54% (81 times) of cases. Mean patient's age was 52,9 years (SD ± 16,3). Mean stone size was 18,3 (SD ± 9,5) mm. Staghorn calculi were present in 19 (12,7 %) patients and 77 (51,3 %) patients had more than 1 stone. Intracorporeal lithotripsy was necessary in 82 (54,7 %) cases. Seventy eight (52,9 %) patients were stone free after the procedure. There were 24 (16 %) patients with an anatomic abnormality of upper urinary tract. The most common (in 64,3 %) component in analysed stones was a calcium oxalate.

Conclusions. The amount of stone free patients is rather lower compared to the literature results. However, definitive results are always affected by auxiliary procedures (mainly extracorporeal shock wave lithotripsy), which are not included in the analysis.

Key words: percutaneous nephrolithotomy, lithiasis, lithotripsy.

Ma.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 809–812.

Perkutánní extrakce konkrementu byla do praxe uvedena v 70. letech minulého století a během let se vyvinula v efektivní metodu odstranění litiázy z horních močových cest, která je pro pacienta podstatně méně zatěžující ve srovnání s otevřenou operativou. Mezi výhody patří také možnost opakování nebo kombinace s jinými minimálně invazivními metodami.

I když se jedná o méně invazivní techniku, mohou s ní

být spojeny různě závažné vedlejší účinky nebo komplikace, jejichž výskyt může být až 50 % (1). Z uvedeného vyplývá, že i přes výhody je nutné tento typ výkonů soustředit nejen do větších center s dostatečným počtem výkonů, ale především do rukou dostatečně erudovaných urologů. Podle průzkumu mezi členy Evropské společnosti pro urologickou technologii provádí rutinně perkutánní extrakce konkrementů (PEK) až 69,6 % urologů a průměrným počtem 16,8 výkonu za měsíc v rámci pracoviště (1, 2).

Na Urologické klinice Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze se provádějí PEK od roku 1985. V období leden 2005 až červen 2007 bylo na našem pracovišti provedeno celkem 150 těchto výkonů, včetně reoperací.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Vyhodnocení bylo provedeno u pacientů, u kterých byla v období leden 2005 až červen 2007 provedena perkutánní extrakce konkrementu formou primárního nebo sekundárního výkonu. Perkutánní výkony horních močových cest z jiné indikace nebyly do analýzy zahrnuty. Data byla získána z informačního systému Všeobecné fakultní nemocnice a dokumentace pacientů Urologické kliniky a podrobena retrospektivní analýze. Statistické hodnocení bylo provedeno pomocí programů Microsoft Excel 2003 a SPSS verze 13.

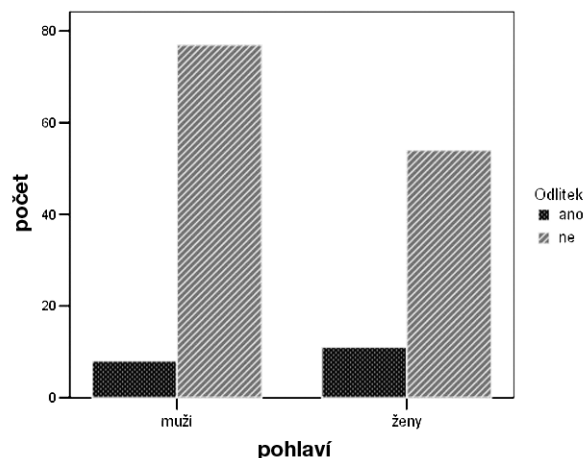
Standardní technika výkonu na našem pracovišti spočívá v retrográdní katetrizaci močového ureterálního katetrem síly 6 Charrière (Ch). Po přetočení pacienta do polohy na břicho následuje infuze roztoku kontrastní látky doplněné metylenovou modří do ureterální cévky a punkce zobrazeného kalichopánvičkového systému (KPS) na kalich zvolený dle umístění a velikosti litiázy. Nejčastěji punkce prováděna pod navigací rentgenovým zesilovačem. Při neúspěchu nebo ve specifických případech je punkce KPS provedena pod ultrazvukovou kontrolou s navigačním systémem. Přítomnost jehly v KPS je ověřena vytékáním modře zbarvené tekutiny. Jehlou zavádíme Luderquistův vodič a dilatace pracovního kanálu je prováděna sekvenčně Alkenovými dilatátory. Případné použití Amplatzova pláště je volba operátora. Po provedeném výkonu je ponecháván neoplexový nefrostomický drén 20–24 Ch. Hodnocení reziduální litiázy je prováděno obvykle po vymizení hematurie z nefrostomie prostřednictvím nativního nefrogramu nebo nefrogramu s naplněním kalichopánvičkového systému kontrastní látkou (= nefrostomogram).

VÝSLEDKY

V období leden 2005 až červen 2007 bylo na našem pracovišti provedeno celkem 150 perkutánních extrakcí konkrementů. Z toho se jednalo o 117 (78 %) primárních výkonů a 33 (22 %) výkonů sekundárních. V naší sestavě bylo opeřováno 85 (56,7 %) mužů a 65 (43,3 %) žen. Průměrný věk byl 52,9 roku (SD \pm 16,3). Nejmladší pacientce bylo 5 let a nejstarší operovaný měl 82 let. Celkem 69 (46 %) pacientů mělo výkon provedený na straně pravé a 81 (54 %) výkonů bylo provedeno vlevo. Z toho u mužů se jednalo o 39 operací vpravo a 46 vlevo, v případě žen bylo 30 operací vpravo a 35 vlevo.

Operace provádělo celkem 17 operátorů. Minimální počet výkonů na operátora za uvedené období byl 1 (0,7 %) a více než polovina výkonů (89, tj. 59,3 %) byla provedena jedním operátorem (K.N.). Předoperační velikost konkrementů se pohybovala v rozmezí 4 až 70 mm, průměrná velikost byla

18,3 (\pm 9,5) mm. Relativně malá velikost jednotlivého konkrementu byla zjištěna až peroperačně, protože dle vylučovací urografie jeden velký zrnitý konkrement v kalichu se stenotickým krčkem se peroperačně ukázal být shlukem mnoha konkrementů o velikosti do 4 milimetrů. U 19 pacientů – u 8 (9,4 %) mužů a 11 (16,9 %) žen (graf 1) se jednalo o odlitkovou litiázu (tj. konkrement vyplňující pánvičku a minimálně jeden kalich). Tento rozdíl nicméně nebyl statisticky významný (Pearson $\chi^2 = 1,88$, $p = 0,17$). Vícečetná litiáza byla zaznamenána u 77 (51,3 %) pacientů.



Graf 1. Rozdíly v zastoupení odlitkové litiázy u mužů a u žen

Operace byla u 89 (59,3 %) pacientů provedena v epidurální anestezii, v 51 (34 %) případech jednalo o celkovou anestezii s endotracheální intubací pacienta, u 8 (5,3 %) výkonů byla použita kombinace intravenózní analgosedace s lokální infiltrací pracovního kanálu lokálním anestetikem trimecainem a ve 2 (1,3 %) případech proběhl výkon v subarachnoideální anestezii.

Místem punkce KPS byl ve 104 (69,3 %) případech dolní kalich, v 11 (7,3 %) případech střední kalich, ve 4 (2,7 %) případech kalich horní. Celkem v 31 (20,7 %) případech nebyla punkce KPS při vlastním výkonu nutná. Jednalo o 25 (16,7 %) pacientů, u kterých byl prováděn sekundární výkon a měli z primárního výkonu ponechanou nefrotomii, a 6 (4 %) pacientů, u kterých byla pro PEK využita punkční perkutánní nefrostomie zavedená dříve (5, 7, 11, 16, 26 dní a 4 měsíce před PEK) pro obstrukční akutní infekční tubulointersticiální nefritidu. U 8 (5,3 %) pacientů byla při sekundárním výkonu provedena punkce KPS jiným kalichem než v případě primárního výkonu a v případě 4 (2,7 %) pacientů bylo provedeno více punkcí na různé kalichy během primárního výkonu.

Perkutánní výkon pouze s extrakcí konkrementu/-ů byl proveden při 68 (45,3 %) výkonech, z toho u 47 (31,3 %) pacientů při primárním výkonu a u 21 pacientů (14 %) pacientů při sekundárním výkonu. Intrakorporální litotripsi bylo nutné použít u 82 (54,7 %) pacientů, z toho v 69 (46 %) případech elektrokineticky, v 10 (6,7 %) případech mechanicky (tj. kleštěmi) a u 3 (2 %) pacientů holmioým laserem.

Celkem 78 (52 %) pacientů bylo po výkonu bez reziduální litiázy. Reziduální litiáza po výkonu byla přítomna celkem u 72 (48 %) pacientů, v 56 (37,3 %) případech po primárním

výkonu a v 16 (10,7 %) případech po sekundárním výkonu. U 7 (4,7 %) pacientů byl v důsledku obtížnosti výkonu nebo komplikací při primárním výkonu ponechán celý konkrément, který pak byl řešen sekundárním výkonem.

Kromě primárního výkonu bylo u některých pacientů nutné provést i výkon sekundární. U 33 pacientů se jednalo sekundární PEK, z toho u jednoho pacienta byl současně zaveden antegrádní stent (pacient se strikturou močového) a u 2 pacientů byla po primárním výkonu provedena extrakorporální litotripse rázovou vlnou (LERV) a sekundární PEK následovně, u jednoho pacienta byl proveden LERV, sekundární PEK a zaveden retrográdně stent a nakonec u jednoho pacienta ureteroskopická relokace fragmentů z močového s následným sekundárním PEK. Za zmínku stojí 2 (1,3 %) pacienti, u nichž bylo pro opakované ataky ztrátové makroskopické hematurie nutné provést angiografii se selektivní embolizací cév pro dolní pól ledviny. Souhrn všechny pomocných a sekundárních výkonů je uveden v tabulce 1.

Tab. 1. Počty sekundárních a pomocných výkonů po perkutánních extrakcích konkrémentů

	N	%
sekundární PEK	28	18,7
stent	14	9,3
LERV	2	1,3
LERV, sekundární PEK	2	1,3
URS	2	1,3
selektivní embolizace	2	1,3
LERV, URS	1	0,7
Nefrostomie	1	0,7
sekundární PEK + stent antegrádně	1	0,7
stent, LERV	1	0,7
stent, LERV, sekundární PEK	1	0,7
UC	1	0,7
URS, sekundární PEK	1	0,7
URS, stent	1	0,7

Celkem 24 (16 %) pacientů mělo anatomickou abnormalitu horních močových cest. Jejich souhrn je uveden v tabulce 2.

Tab. 2. Přehled anatomických abnormalit horních močových v našem souboru

	N	%
dilatace KPS	1	0,7
divertikl kalichu	1	0,7
malrotace ledviny	1	0,7
striktura močového	1	0,7
pólova céva	2	1,3
ren arcuatus	2	1,3
stenóza PUJ	7	4,7
stenóza krčku kalichu	9	6,0

KPS – kalichopánvičkový systém, PUJ – pyeloureterální junctce

V průběhu výkonu došlo ke vzniku komplikací u 28 (18,7 %) pacientů. Nejčastěji se jednalo o krvácení, které

znemožnilo pokračování výkonu, zhoršení přehledu v operačním poli v průběhu nebo na konci výkonu u 16 (10,7 %) pacientů. V žádném případě nebylo peroperační krvácení natolik významné, aby vedlo k hemodynamické nestabilitě pacienta nebo nutnosti podání transfuze. U 6 (4 %) pacientů došlo během výkonu při manipulaci s nástrojem k vypadnutí z kalichopánvičkového systému s nenalezením správné cesty zpět. Během 5 (3,3 %) operací došlo k perforaci ledvinné pánvičky, což bylo zjištěno buď vizuálně, nebo jako únik kontrastní látky při nefrostomogramu na konci výkonu a u 1 (0,7 %) pacienta došlo k perforaci močového při manipulaci v oblasti zúženého pyeloureterálního přechodu.

Výsledky analýzy konkrémentů jsou známy u 70 (46,7 %) pacientů. Chybějící výsledky u ostatních jsou dány několika faktory. Některé výkony byly sekundární, u některých pacientů šlo o recidivu a složení bylo známé již z dřívějších výkonů a konkrément nebyl proto analyzován a někteří pacienti byli po výkonu předáni k další péči na odesílající pracoviště, kde bylo provedení analýzy v kompetenci odesílajícího kolegy. Nejčastější složkou (ve 45 případech ze 70, tj. v 64,3 %) byl kalcium oxalát. Zastoupení jednotlivých konkrémentů je uvedeno v tabulce 3.

Tab. 3. Složení odstraněných konkrémentů

	N	%
CaOx	16	10,7
CaOx + apatit	15	10,0
KM	7	4,7
cystin	7	4,7
KM + CaOx	6	4,0
apatit + dahllit + struvit	6	4,0
apatit + dahllit + CaOx	4	2,7
apatit + dahllit	3	2,0
CaOx + KM	2	1,3
apatit	1	0,7
apatit + CaOx	1	0,7
apatit + dahllit + struvit + CaOx	1	0,7
apatit + struvit	1	0,7

CaOx – kalcium oxalát, KM – kyselina močová

DISKUZE

Perkutánní extrakce konkrémentu je považována za metodu odstraňující litiázu s vysokou efektivitou, rychle a s akceptovatelnou nízkou morbiditou/mortalitou (3, 4). Je to velmi efektivní metoda pro řešení odlitkové litiázy a je možné je celkem bezpečně provést u dětí (4, 5). V našem souboru bylo bez reziduální litiázy („stone-free“) po provedení jedné nebo dvou perkutánní extrakce konkrémentu 78 (52 %) pacientů. Literatura uvádí rozsah od 45,7 % po jednom primárním výkonu provedeném několika různými operátory (3) až po 95,6 % v případech, kdy je celá série pacientů operovaná jedním operátorem – specialistou na urolitiázu (J. E. Lingeman) (4). I v případě anatomických odchylek horních močových, které fungují jako komplikující

cí faktory vzniku litiázy a jejího řešení (divertikly kalichů, stenózy krčků kalichů, podkovovitá ledvina apod.), je možné dosáhnout až 87% úspěšnosti pouze s perkutánní extrakcí (6–8). Zejména v těchto indikacích je PEK výrazně účinnější metodou ve srovnání s extrakorporální litotripsí (9). Současné trendy v perkutánních extrakcích se zaměřují směrem testování efektivního využití operačních nástrojů menších rozměrů pro zmenšení rozsahu traumatu ledviny nebo na možnosti provádění výkonů bez použití nefrostomie ke zvýšení pooperačního komfortu a rychlejší rekonvalescence (5, 10).

Nesmíme ovšem zapomínat, že PEK je jen jednou z metod pro komplexní řešení litiázy horních močových cest. V našem souboru bylo celkem u 58 (38,7 % %) pacientů nutné provést další nebo pomocný výkon (sekundární PEK, LERV, nefrostomie nebo zavedení stentu). Z toho však u 3 pacientů bylo cílem řešení komplikace a nikoli litiázy jako takové (2 pacienti selektivní embolizace pro krvácení a 1 pacient nefrostomie ke zhojení perforace pánevičky). Množství pomocných nebo druhotných výkonů je poměrně variabilní, protože závisí na řadě faktorů, jako jsou selekce pacientů (cukrovka, obezita, anatomické abnormality KPS), zkušenosti operátora, způsobu punkce kalichopánvičkového systému, množství a místa vstupů do KPS, peroperační nebo pooperační komplikace apod. (1, 3, 4, 6). V sestavě operací prováděných německými autory dosahovalo množství pomocných nebo sekundárních výkonů 33 % (3). Pro hodnocení úspěšnosti je také významným faktorem doba, za jakou je „stone-free“ status hodnocen, a metoda, která je k tomu použita. Rozdílných výsledků je tak dosahováno při hodnocení reziduální litiázy nefrogramem (7) nebo nekontrastním výpočetním tomogramem (4) a také pokud je „stone-free“ status hodnocen první pooperační den (tedy jen po PEK) (4) nebo za 1 měsíc po komplexním řešení (tedy i po ostatních pomocných výkonech) a odchodu drobné drti (3).

ZÁVĚR

Pouze po perkutánní extrakci litiázy v jedné nebo dvou dobách bylo bez reziduální litiázy celkem 52 % pacientů. Naše výsledky dosahují dolní hranice literárně uváděných údajů a jsou ovlivněny zejména nezapočítáním výsledné efektivity po provedení pomocných a sekundární vyšetření. Důležitým faktorem může být i fakt, že 59,3 % výkonů na našem pracovišti bylo provedeno jedním operátorem a naopak zbylých 40,7 % celkem 16 urology různého stupně zkušeností.

Zkratky

Ch	– Charrière
KPS	– kalichopánvičkový systém
LERV	– extrakorporální litotripse rázovou vlnou
PEK	– perkutánní extrakce konkrementu
PUJ	– pyeloureterální junkce
SD	– standardní odchylka
UC	– ureterální cévka
URS	– ureteroskopie

LITERATURA

1. **Michel, M. S., Trojan, L., Rassweiler, J. J.:** Complications in percutaneous nephrolithotomy. *Eur. Urol.*, 2007, 51, s. 899-906; discussion 906.
2. **Kauer, P. C., Laguna, M. P., Alvizatos, G. et al.:** Present Practice and Treatment Strategies in Endourological Stone Management. *European Urology*, 2005, 48, s. 182-188.
3. **Osman, M., Wendt-Nordahl, G., Heger, K. et al.:** Percutaneous nephrolithotomy with ultrasonography-guided renal access: experience from over 300 cases. *BJU International*, 2005, 96, s. 875-878.
4. **Kim, S. C., Timmouth, W. W., Kuo, R. L. et al.:** Using and Choosing a Nephrostomy Tube after Percutaneous Nephrolithotomy for Large or Complex Stone Disease: A Treatment Strategy. *J Endourol.*, 2005, 19, s. 348-352.
5. **Bilen, C. Y., Kočak, B., Kitirci, G. et al.:** Percutaneous Nephrolithotomy in Children: Lessons Learned in 5 Years at a Single Institution. *The Journal of Urology*, 2007, 177, s. 1867-1871.
6. **Turna, B., Nazli, O., Demiryoguran, S. et al.:** Percutaneous nephrolithotomy: variables that influence hemorrhage. *Urology*, 2007, 69, s. 603-607.
7. **Viola, D., Anagnostou, T., Thompson, T. J. et al.:** Sixteen years of experience with stone management in horseshoe kidneys. *Urol. Int.*, 2007, 78, s. 214-218.
8. **Staios, D., Andrews, H. O., Shaik, T. et al.:** Quality of Life after Percutaneous Nephrolithotomy for Caliceal Diverticulum and Secluded Lower-Pole Renal Stones. *Journal of Endourology*, 2007, 21, s. 515-519.
9. **Turna, B., Raza, A., Moussa, S. et al.:** Management of calyceal diverticular stones with extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy: long-term outcome. *BJU International*, 2007, 100, s. 151-156.
10. **Rana, A. M., Mithani, S.:** Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy: Call of The Day. *Journal of Endourology*, 2007, 21, s. 169-172.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Konzervativní léčba traumatických neurogeních dysfunkcí močových cest

Novák K.

Urologická klinika I. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Cílem konzervativní léčby neurogeních dysfunkcí je ochrana horních močových cest a zlepšení kontinence. V rozhodování je třeba vzít v úvahu multifaktoriální přístup k těmto pacientům a léčbu individualizovat dle výsledků v diagnostickém procesu, vedlejších účinků, spolupráce pacienta a jeho rodiny. Léčba zlepšující jímací funkci močového měchýře je zaměřena na inhibici kontraktility, snížení senzitivity a nárůst kapacity, nebo na zesílení výtokového odporu, léčba zlepšující evakuační funkci je kromě čisté intermitentní (auto)katetrizace zaměřena na nárůst kontraktility detruzoru a/nebo snížení výtokové rezistence. Častá je kombinace různých přístupů.

Klíčová slova: neurogenní dysfunkce močových cest, konzervativní léčba.

SUMMARY

Novák K.: Conservative Treatment of the Traumatic Neurogenic Bladder Dysfunction

The goal of the conservative treatment of neurogenic bladder dysfunction is preservation of upper urinary tract and improving continence. The multifactorial approach is needed in the decision and the treatment must be individualized according to the results and side effects, patients and his family compliance. The therapy facilitating urine storage is focused on inhibiting bladder contractility, decreasing sensory input and increasing bladder capacity or increasing outlet resistance. The therapy facilitating voiding is focused except clean intermittent (auto)catheterization on increasing bladder contractility and decreasing outlet resistance. The combination of different approaches is frequent.

Key words: neurogenic dysfunction of urinary tract, conservative treatment.

No.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 813–816.

Neurogenní dysfunkce močových cest traumatického původu jsou významnou částí široké problematiky neurogenního močového měchýře. Závažnější jsou o to více, že postihují z větší části mladší a aktivní část populace, jak vyplývá z etiologie (dopravní nehody, sportovní úrazy). K pacientům je nutný multidisciplinární přístup, cílem urologické péče je zejména ochrana horních močových cest a zlepšení nebo zajištění kontinence, dosažení uspokojivé kvality života. Léčba je z tohoto důvodu individuální a přizpůsobena možnostem pacienta a jeho okolí, možnosti jsou často kombinovány. Je třeba též zvážit její reverzibilitu a vedlejší účinky.

Podle charakteristiky zjištěné poruchy lze rozdělit léčbu do několika skupin (1).

Otázkou zůstává optimální počátek terapie. Typicky trvá fáze míšního šoku 6–12 týdnů (ale také 1 rok), poté může být detruzor areflexní či hypereflexní, koordinace s uretrálním sfinkterem či dyssynergie záleží úrovni traumatického poškození. Časně léčení pacienti jsou významně méně indikováni k pozdější nutné chirurgické léčbě (augmentace). Tento přístup má i významný psychosociální dopad se zřejmě lepší

rodinnou spoluprací, zejména u dětských pacientů. Iničiální vyšetření (ultrazvuk, urodynamické vyšetření, RTG metody) a léčba jsou významné zvláště u vysoce rizikových pacientů, tj. s přítomností hypereflexie, dyssynergie, výtokové rezistence, vezikoureterálního refluxu. Podle charakteristiky zjištěné poruchy lze rozdělit léčbu do několika skupin (1).

LÉČBA ZLEPŠUJÍCÍ JÍMACÍ FUNKCI MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

Inhibice zvýšené kontraktility, snížení senzitivity a dosažení nárůstu kapacity

Behaviorální léčba – její součástí je edukace pacienta o funkci močových cest, úprava životního stylu a dietních návyků. „Bladder training“ zahrnuje dodržování mikčního režimu v intervalech zabraňujících vysokotlaké náplni močového měchýře. Nezbytnou součástí celého léčebného procesu je mikční deník se záznamem příjmu a výdeje tekutin včetně objemů a frekvence mikce.

Biofeedback zahrnuje vizuální či zvukovou kontrolu kon-

trakce pánevního dna (cestou EMG nebo záznamem vaginálního tlaku). Ke zlepšení inkontinence dojde u 40–80 % pacientů (1).

Fyzioterapie pánevního dna může a nemusí být kombinována s biofeedbackem, cílem je inhibice mikčného reflexu. Obvyklá je kombinace behaviorálních postupů s farmakologickou léčbou.

Farmakologická léčba – ovlivňuje zejména acetylcholinem indukovanou stimulaci postgangliových parasymptických muskarinových cholinergních receptorů. Vzrůstá intravezikální objem, při kterém nastává první netlumená kontrakce, snižuje se amplituda kontrakcí a zvyšuje kapacita močového měchýře. Nemění se interval mezi percepcí a kontrakcí, proto je nutná i úprava režimu mikce. Dochází k nárůstu kapacity o 30 %, ve spojení s intermitentní katetrizací je dosaženo kontinence u 70 % pacientů.

Hladké svalstvo močového měchýře obsahuje muskarinové M_2 (80 %) a M_3 (20 %) receptory.

M_3 jsou zodpovědné za kontrakci (tab. 1).

Tab. 1. Afinita antimuskarinik k podtypům muskarinových receptorů

látka/receptor	M_1	M_2	M_3	M_4	M_5
oxybutinin	1,0	6,7	0,67	2,0	11,0
tolterodin	3,0	3,8	3,4	5,0	3,4
darifenacin	7,3	46,0	0,79	46	9,6
solifenacin	25	125	10	?	?
tropium	0,75	0,65	0,5	2,3	2,3

V této souvislosti je zmiňována uroselektivita, neboť efekt léčby je často limitován jejími nežádoucími účinky (sucho v ústech, poruchy akomodace, obstipace, tachykardie, porucha kognitivních funkcí) (tab. 2).

Tab. 2. Nežádoucí účinky vybraných antimuskarinik

	solifenacin 5 mg	solifenacin 10 mg	tolterodin	oxybutinin
sucho v ústech	7,5 %	14,8 %	23 %	60,8 %
obstipace	3,5 %	5,8 %	6 %	13,1 %
porucha akomodace	3,4 %	3,3 %	3 %	7,7 %

Mezi *specifická anticholinergika* patří **tolterodin**, jeden z nejpoužívanějších léků. Není receptor-selektivní, klinický efekt je na slinné žlázy a močových měchýř a je přisuzován jeho primárnímu metabolitu. Má menší procento nežádoucích účinků než oxybutinin, a je tudíž dobře tolerován. Redukuje inkontinenci ve 40–60 %, frekvenci mikce u 20 %. Obvyklé dávkování je 1–2 mg 2× denně, 4 mg SR formy 1× denně, u dětí 0,12 mg/kg 2× denně (1, 2). Zřetelné zlepšení nastává po 12 týdnech léčby (3, 4).

Tropium chlorid je kvarterní amoniová sloučenina, receptor-neselektivní, má menší nežádoucí účinky než oxybutinin. Má největší afinitu a nejmenší selektivitu k jednotlivým M receptorovým subtypům, je minimálně metabolizován

a 80 % aktivní sloučeniny je vylučováno a nezměněno. Je rychle účinný, snižuje frekvenci mikcí a stupeň urgentní inkontinence za 3–7 dní. Obvyklé dávkování je 2 × 20 mg ve 2 dávkách (lze ale až 90 mg/den).

Darifenacin hydrobromid je vysoce selektivní M_3 antagonist s minimálními vedlejšími účinky, účinný je v dávkách 7,5 nebo 15 mg 1× denně. Stálé koncentrace je dosaženo po 6 dnech, efektivita je až u 70 % pacientů (5).

Solifenacin sukcinát je novější neselektivní muskarinový antagonist (M₁, M₂ a M₃ receptory), dle farmakologických studií má dlouhý poločas (50 hodin) s maximálním efektem po 14 dnech. Podává se v jedné denní dávce 5 nebo 10 mg, toleruje ho 85 % pacientů a efektivní je až u 74 % (5–7).

Léky se smíšeným účinkem – mají přímý muskulotropní efekt distálně od cholinergního receptorového mechanismu zřejmě vlivem blokády kalciového kanálu. Přesto je klinický efekt **oxybutininu chloridu** přisuzován blokáde M receptorů (určitá selektivita pro M₁ a M₃), která nastává při nižších dávkách. Jde o dobře absorbovatelný terciální amin, 6× vyšších koncentrací dosahuje jeho metabolit N-desethyl oxybutinin, který je zodpovědný za nežádoucí účinky. Tyto jsou redukovány při podání lokálně, tj. intravezikálně, rektálně. Po intravezikálním podání 5 mg ve 30 ml sterilního fyziologického roztoku 3× denně je dosaženo vyšších sérových koncentrací než po perorálním podání. Transdermálně podaný oxybutinin (oxybutinin TDS – transdermal delivery system) má nežádoucí účinky jen u 12,8 % pacientů (8).

Mezi další léky této skupiny patří **propiverin**, **dyclomin hydrochlorid**, **flavoxat hydrochlorid**.

U vybraných antimuskarinik (tolterodin, tropium) jsou u traumatických lézí efektivní u některých pacientů až 2× vyšší dávky, než je běžné a s minimálními vedlejšími účinky, přístup k dávkování tedy musí být značně individuální (9).

Antagonisté kalcia – interferují s intracelulárním uvolňováním kalcia, mají i anticholinergní aktivitu (terodilin), praktické užití má orálně podaný nifedipin jako profylaxe autonomní hyperreflexie během urologické instrumentace.

Tricyklická antidepressiva – imipramin – exaktní mechanismus na detruzor není jasný, klinicky snižuje kontraktilitu a zvyšuje výtokovou rezistenci.

Z dalších jsou významné **léky snižující aferentaci**, což je ideální u hyperaktivity se zachovalou elasticitou detruzoru. **Capsaicin** má antinociceptivní a protizánětlivý účinek při opakovaném podání. **Resiniferatoxin** je 1000× účinnější analog capsaicinu. Intravezikální podání capsaicinu je výhodné zejména u refrakterní hyperaktivity detruzoru (např. sclerosis multiplex) efekt trvá až 4 měsíce, u resiniferatoxinu až 12 měsíců.

Botulotoxin – inhibuje acetylcholin presynapticky, snižuje kontraktilitu, dochází k atrofii svalů v místě aplikace. Je injikován do stěny močového měchýře endoskopicky (200–300 U, 30–40 vpichů, u dětí 12 U/kg), efekt po jednom výkonu je popisován 6–36 měsíců (obvykle 6–9 měsíců). Terapeutický efekt je delší u neurogenně podmíněné hyperaktivity detruzoru.

Tato léčba je vhodná u pacientů se špatnou odpovědí na jinou léčbu (1, 10).

Elektrická stimulace, neuromodulace. Stimulace může být centrální nebo periferní (anální vaginální, perineální) akutní nebo chronická, elektrody implantované či neimplantabilní.

Pro nepřímou modifikaci senzorycké nebo motorické funkce močového měchýře se užívá termín neuromodulace. Efektem je inhibice kontrakcí detruzoru cestou inhibice nervových pudendálně-pánevních reflexů (1).

Zesílení výtokové odporu

Elektrická stimulace – jde o přímou stimulaci svalstva pánve cestou větví n. pudendus a uzávěr hrdla a proximální uretry (alfa adrenergní) reflexem n. pudendus-plexus hypogastricus. Nejefektivnější je stimulace frekvencí 20–50 Hz (např. transvaginálně). Zlepšení kontinence je až 50–80 %.

Farmakoterapie – jde o sympatomimetika ovlivňující α_1 receptory v hrdle a proximální uretře – efedrin, midodrin, vzhledem k nežádoucím účinkům je jejich použití limitováno (arytmie, palpitace, hypertenze, anxieta, insomnie). α_2 agonisté (clenbuterol) zvyšují kontraktilitu rychlých příčně pruhovalých svalů a zvyšují uretrální tlak. Estrogeny ovlivňují stav uretrální sliznice a mají vliv u stress složky.

LÉČBA ZLEPŠUJÍCÍ VYPRAZDŇOVÁNÍ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

Obecně lze zlepšit vyprazdňování nárůstem kontraktility a/nebo snížením výtokové rezistence. Nejvýznamnější je v tomto smyslu **čistá intermitentní (auto)katetrizace**, která zasluhuje samostatného textu.

Nárůst kontraktility močového měchýře

Farmakoterapie – cholinomimetika (betanechol, distigmin bromid) jsou indikována u pacientů se slabou kontraktilitou detruzoru, používají se tam, kde je zachována schopnost kontrakce. Zejména jsou indikováni pacienti s inkompletní lézí dolního motoneuronu, slouží též k „rehabilitaci“ chronicky atonického či hypotonického močového měchýře, navozuje reflexní kontrakci u pacientů ve spinálním šoku. Nežádoucími účinky jsou nauzea zvracení, průjemy, křeče GIT, brochospasmus, bolesti hlavy.

Dalšími potenciálními léky jsou **prostaglandiny** (PGE 1, PGE 2, TXA 2, PGF 2). Udržují tonus a kontraktivní aktivitu detruzoru. Zkoumáno bylo zejména jejich intravezikální podání.

Elektrická stimulace – kromě stimulace předních rohů míšních (Brindley) je možná TEBS (Transurethral Electrical Bladder Stimulation) – intraluminální monopolární stimulace speciálním katétrem u pacientů s inkompletní míšní lézí s receptory schopnými reakce (aktivace specifických mechanoreceptorů) a s detruzorem schopným kontrakce, která iniciuje mikční reflex.

Snížení výtokové rezistence – farmakologicky na úrovni hladkého svalu jsou to α_1 **blokátory** (terazosin, doxazosin, alfuzosin, tamsulosin). Na úrovni příčně pruhovalého svalu neexistuje žádný lék relaxující jen příčně pruhovalý sval, využívány jsou **benzodiazepiny** nebo **baclofen**, který pacienti užívají i z indikace léčby skeletální spasticity. Výtokovou rezistenci lze snížit aplikací **botulotoxinu přímo do sfinkteru**, efekt je popisován 2–3 měsíce (10).

Dalšími alternativními možnostmi jak ovlivnit vyprazdňování močového měchýře jsou **Credeho hmat a Valsalvův manévr**. Při Credeho hmatu lze dosáhnout manuální kompresí nad měchýřem intravezikálně tlak až 50 cm H₂O. Rela-

tivní kontraindikací je přítomnost vezikoureterálního refluxu. Někteří pacienti se dokáží spustit mikci po nalezení a dráždění určitého spouštěcího bodu („trigger voiding“ – kůže, skrotum, klitoris atd.), kdy dojde ke spuštění reflexní kontrakce detruzoru. V případě detruzorosfinkterové dyssynergie se kombinuje tento způsob mikce s ovlivněním výtokové rezistence.

Možnosti léčby je vždy nutné zvážit individuálně, pro některé pacienty je východiskem **epicystostomie, permanentní uretrální katétr nebo kondomový urinál**. Komplikacemi jsou pak infekce (epididymitida, pyelonefritida), urolitiáza, striktury uretry nebo vezikoureterální reflux (tab. 3). Léčebné možnosti jsou často kombinovány dle zjištěné poruchy a jejího charakteru, nejčastěji jde o kombinaci farmakoterapie s autokatetrizací. I přes úspěšnou konzervativní léčbu u většiny pacientů je nutný chirurgický zákrok u 8–30 % (1).

Tab. 3. Komplikace derivace močového měchýře u míšních poranění (Weld, 2000)

Derivace	komplikace (v %)
uretrální katétr	53,5
epicystostomie	44,4
spontánní mikce	32,4
čistá intermitentní (auto)katetrizace	27,2

ZÁVĚR

Pro většinu pacientů s neurogenní dysfunkcí močových cest je první volbou farmakoterapie společně s čistou intermitentní (auto)katetrizací. Časně zavedení léčby snižuje pozdější nutné invazivní výkony. Pacienti rezistentní k obvyklé léčbě jsou indikováni k jiným terapeutickým postupům (elektrická stimulace, biofeedback, botulotoxin). Léčba musí být vždy individuální.

LITERATURA

1. **Aslan, A. R., Kogan, B. A.:** Conservative management in neurogenic bladder dysfunction. *Curr. Opin. Urol.*, 2002, 12, s. 473-477.
2. **Ellsworth, P. I., Borgstein, N. G., Najman, R. J. et al.:** Use of tolterodine in children with neurogenic detrusor overactivity: relationship between dose and urodynamic response. *J Urol.*, 2005, 174, s. 1647-1651.
3. **Roehrborn, C. G., Abrams, P., Rovner, E. S. et al.:** Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in men with overactive bladder and urgency urinary incontinence. *BJU Int.*, 2006, 97, s. 1003-1006.
4. **Kaplan, S. A., Roehrborn, C. G., Rovner, E. S. et al.:** Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006, 296, s. 2319-2328.
5. **Kershen, R. T., Hsieh, M.:** Preview of new drugs for overactive bladder and incontinence: Darifenacin, Solifenacin, Trospium, and Duloxetine. *Curr. Urol. Rep.*, 2004, 5, s. 359-367.

6. **Haab, F., Cardovo, L., Chapple, C. et al.:** Long-term open-label solifenacin treatment associated with persistence with therapy in patients with overactive bladder syndrome. *Eur. Urol.*, 2005, 47, s. 376-384.
7. **Kreder, K. J.:** Solifenacin. *Urol. Clin. North Am.*, 2006, 33, s. 483-490.
8. **Dmochowski, R. R., Nitti, V., Staskin, D. et al.:** Transdermal oxybutinin in the treatment of adults with overactive bladder: combined results of two randomised clinical trials. *World J. Urol.*, 2005, 23, s. 263-270.
9. **Horstmann, M., Schaefer, T., Aguilar, Y. et al.:** Neurogenic bladder treatment by doubling the recommended antimuscarinic dosage. *Neurol. Urodyn.*, 2006, 25, s. 441-445.
10. **Apostolidis, A., Haferkamp, A., Aoki, K. R.:** Understanding the role of botulinum toxin A in treatment of the overactive bladder - more than just muscle relaxation. *Eur. Urol.*, 2006, 5 (Suppl.), s. 670-678.

ZPRÁVY

SPOLEK LÉKAŘŮ ČESKÝCH V PRAZE

Pořádá v listopadu a v prosinci 2007 pravidelné přednáškové večery s diskuzí. Začátek v 17 hodin v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.

DNE 5. LISTOPADU

Přednáškový večer Psychiatrické kliniky 1. LF UK a VFN
přednosta: prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.

Vondráčkův večer

Koordinátor: prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.

1. J. Raboch: Úvod (5 min)
 2. T. Zima, J. Raboch: Jan Janský – 100 let čtyř krevních skupin (15 min)
 3. P. Bob, J. Raboch et al.: Traumatický stres a jeho projevy v krevním séru (15 min)
 4. Z. Fišar, Z. Hanuš, J. Raboch et al.: Deprese, antidepressiva a složky periferní krve (20 min)
 5. R. Jiráček: Krevní vyšetření v diagnostice demencí (20 min)
- Diskuze

DNE 12. LISTOPADU 2007

Slavnostní večer Univerzity Karlovy – k 17. listopadu
rektor UK: prof. RNDr. Václav Hampl, DrSc.

Věda a výzkum na Univerzitě Karlově, v Česku a ve světě

Koordinátor: prof. RNDr. Bohuslav Gaš, CSc.,
prorektor UK v Praze
Diskuze

DNE 19. LISTOPADU 2007

Přednáškový večer Ústavu patologie 1. LF UK a VFN
přednosta: prof. MUDr. Ctibor Povýšil, DrSc.

Šiklův večer

Úloha patologa při určování prognózy a dalšího terapeutického postupu u nádorových onemocnění

Koordinátor: prof. MUDr. Ctibor Povýšil, DrSc.

1. C. Povýšil: Úvod (7 min)
2. I. Vítková: Prognostické faktory u melanomu (10 min)
3. J. Sříteský: Význam bioptického vyšetření při určování prognózy a terapie u maligních lymfomů (10 min)
4. J. Dušková: Prognostické faktory u karcinomu močového měchýře (10 min)
5. Z. Velenská, P. Dundr, C. Povýšil: Patomorfologická diagnostika karcinomu prsu a její význam pro další léčebný postup

6. I. Vítková: Stanovení exprese EGRF u kolorektálního karcinomu
Diskuze

DNE 26. LISTOPADU 2007

Přednáškový večer II. chirurgické kardiovaskulární kliniky
1. LF UK a VFN
přednosta: doc. MUDr. Jan Tošovský, CSc.

Divišův večer

Koordinátor: doc. MUDr. Jan Tošovský, CSc.

1. J. Tošovský: Úvod (5 min)
 2. M. Salmay, T. Urban, M. Semrád, M. Špaček, V. Vondráček, J. Tošovský, R. Špunda: Koronární rekonstrukce u nemocných v osmém deceniu (10 min)
 3. R. Špunda, T. Urban, J. Roháč, M. Semrád, V. Vondráček, J. Tošovský: Krvácivé komplikace při chirurgické revaskularizaci myokardu „no-touche aorta“ technikou (10 min)
 4. M. Špaček, T. Prskavec, R. Špunda, T. Urban, J. Tošovský: Naše zkušenosti s použitím VAC (podtlakového) systému v léčbě infekce sternotomické rány (10 min)
 5. T. Kotulák: Akutní renální selhání v kardiochirurgii (10 min)
 6. F. Mlejnský, I. Vykydal, J. Lindner, J. Táborský, T. Grus: Hypotermie v současné kardiochirurgii (10 min)
- Diskuze

DNE 3. PROSINCE 2007

Slavnostní přednáškový večer Spolku lékařů českých v Praze
předseda: prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

Thomayerova přednáška

Téma: **Nové principy v dietoterapii a farmakoterapii diabetu 2. typu: průnik aplikované fyziologie do léčby**
Přednáší: prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.

DNE 10. PROSINCE 2007

Předvánoční večer Spolku lékařů českých v Praze
předseda: prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

Z odvrácené strany zeměkoule – objektivem cestovatele

Přednášejí: doc. MUDr. Debora Karetová, prof. MUDr. Jan Bultas, Mgr. Jaroslav Hořejší

Ve druhé polovině večera vystoupí Dixieland UK 1. LF v Praze
Umělecký vedoucí prof. MUDr. Jiří Tichý, DrSc.
Diskuze.

prof. MUDr.
Jan Kvasnička, DrSc.
předseda

prof. MUDr.
Miloš Grim, DrSc.
vědecký sekretář

PŮVODNÍ PRÁCE

Endoskopická a konzervativní léčba vezikoureterálního refluxu

^{1,2}Dítě Z., ^{1,2}Kočvara R., ^{1,2}Dvořáček J., ³Langer J., ¹Sedláček J.

¹Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

²Subkatedra dětské urologie a Katedra urologie IPVZ, Praha

³Klinika dětského a dorostového lékařství, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Cílem sdělení je zhodnotit výsledky endoskopické léčby vezikoureterálního refluxu (VUR) ve srovnání s konzervativní léčbou.

Metody a výsledky. V letech 2003–2006 bylo zařazeno do prospektivní randomizované studie 44 dětí, které byly rozděleny do dvou skupin. Operováno bylo 22 dětí ve věku 1–40 měsíců (22,9 měs.). Dx/Ha, (Deflux[®]) byl instilován pacientům s VUR 3.–5. stupně. Konzervativně antibiotickou chemoprophylaxí bylo léčeno 22 pacientů ve věku 1–32 měsíců (průměrný věk 13,5 měs.). V rámci kontrolního vyšetření provádíme videourodynamické vyšetření k posouzení VUR a funkce močového měchýře a ultrazvukové vyšetření (vyloučení obstrukce operovaného močovodu). Hodnoceny byly výsledky endoskopické operační léčby 22 dětí, které byly sledovány 11–24 měsíců. Ve 12 případech (54,5 %) byl VUR vyléčen, u 5 dětí zlepšen na VUR 1.–2. stupně (22,7 %). Léčba byla bez komplikací, pouze v jednom případě byl po atace pyelonefritidy diagnostikován obstrukční megaureter. V konzervativní skupině bylo v uvedeném intervalu hodnoceno 22 dětí. V 5 případech (22,7 %) byl VUR vyléčen, u 4 dětí zlepšen na VUR 1.–2. stupně (18,2 %).

Závěry. Endoskopická mininvazivní instilace dextranomeru je bezpečnou a efektivní alternativu léčby vezikoureterálního refluxu ve všech věkových skupinách s dobrým léčebným efektem a minimem nežádoucích účinků.

Klíčová slova: Vezikoureterální reflux, endoskopická transuretrální instalace, antibakteriální chemoprophylaxe, Deflux[®].

ABSTRACT

Dítě Z., Kočvara R., Dvořáček J. et al.: Endoscopic and Conservative Treatment of Vesicoureteric Reflux
Background. The aim of study is to evaluate the results of endoscopic treatment of vesicoureteric reflux (VUR) comparing with conservative mode.

Methods and Results. In the years 2003–2006 there were forty for children in prospective randomised study enrolled and divided into two groups. Twenty two children 1–40 months old (22,9 months) were operated. Dx/Ha (Deflux[®]) was instilled for VUR grade 3–5. The results of treatment were compared with outcome of twenty two conservatively treated randomly assigned children aged 1–32 months (mean age 13.5 months) Postoperative videourodynamic study was used to evaluate for the presence of VUR and function of the bladder and ultrasound investigation was performed too (exclusion of obstructive megaureter in operated group). There were 22 children controled after instillation. The children were followed 11–24 months. VUR was cured in 12 cases (54.5 %) and improved (grade 1–2) in 5 children (66,7 %). All children absolved treatment without any complications, excluding one case with obstructive megaureter after pyelonephritis diagnosed. There were 22 children evaluated in conservative group. Five children were cured (22.7 %) and VUR was improved (grade 1–2) in four (18.2 %)

Conclusions. Endoscopic miniinvasive instillation of dextranomer is safe and effective treatment of VUR in all age groups with good therapeutical outcome and minimum of adverse effects.

Key words: Vesicoureteral reflux, endoscopic transurethral instillation, antibacterial chemoprophylaxis, Deflux[®].
Dí.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 817–821.

Vezikoureterální reflux (VUR) postihuje i v současnosti 0,4–1,8% dětí (1). Je velmi těsně spojen s přítomností močové infekce. Nacházíme jej u 30–50 % takto postižených pacientů v závislosti na pohlaví a věku (1). Podle původních představ byl VUR způsoben vadou vezikoureterální junkce (primární VUR). Na základě současných znalostí má významný vliv na vznik VUR postižení dolních močových cest (dysfunkce, chlopeč zadní uretry, striktura atd.) – sekundární VUR.

Podle IRSC (International Reflux Study in Children) dochází u VUR v závislosti na závažnosti k spontánnímu vyléčení u 80 % dětí (2). U dětí s VUR vyššího stupně přetrvává nález v pětiletém sledování až u 50–84 % pacientů (3, 4). Birminghamská studie (Birmingham reflux study) prokázala přetrvávání pokročilého refluxu v dlouhodobé studii (pětileté sledovací období) až u 50 % dětí (5).

Léčba byla původně zaměřena na korekci poruchy vezikoureterální junkce a proto dominovaly operační metody. Jejich cílem bylo zabránit recidivě pyelonefritidy (PNF) a vzniku postpyelonefritických jizev (6). Dlouhodobé zkušenosti nás v současnosti opravňují volit u většiny dětí při nekomplikovaném průběhu konzervativní postup. Moderní technika umožňuje metodou miniinvazivní endoskopické chirurgie rychle a bezpečně korigovat prakticky všechny formy primárního VUR, což nám umožňuje přistupovat k léčbě VUR aktivněji a celé řadě pacientů zkrátit období podávání antibiotické profylaxe. Endoskopická instilace byla do urologie uvedena v první polovině 80. let 20. století (7, 8) a v současnosti postupně vytlačuje otevřené operační metody. V posledních letech byl do klinické praxe zaveden k endoskopické instilaci dextranomer – kopolymer dextransových mikrosfér v gelu stabilizovaném hyaluronovou kyselinou (Dx-Ha, Deflux®) (9–11). Tento preparát nevyvolává alergické či imunitní reakce, nevyvolává tvorbu granulomů, velikost jeho částic brání vzdálené migraci. Dextranomer umožňuje vrůstání fibroblastů a kolagenu mezi mikrosféry během degradace hyaluronové kyseliny, což napomáhá stabilizaci implantátů. Dx/Ha je tvořen dextransovými mikrosférkami o velikosti 80–120 μm v 1% vysokomolekulárním roztoku glukosaminoglykanu hyaluronanu sodného. Po aplikaci roztoku se hyaluronan vstřebává za normální situace do jednoho týdne. Dextranomer je vytvářen sítí molekul dextransu.

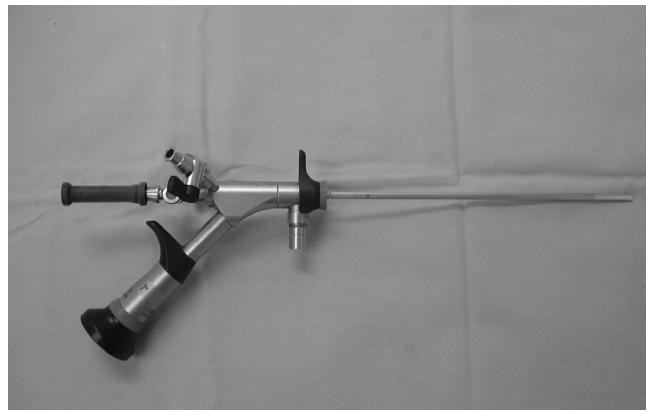
Nejčastěji se endoskopická instilace indikuje u dětí s VUR 2.–4. stupně, je použitelná u oboustranného VUR či VUR dolního segmentu zdvojeného systému. Byla úspěšně použita i v kojeneckém věku u VUR 5. stupně, kdy je nejvyšší riziko poškození ledvin refluxovou nefropatií, a to s prokázanou dlouhodobou účinností. Referujeme naše zkušenosti s miniinvazivní léčbou VUR.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Na Urologické klinice VFN v Praze bylo léčeno od roku 1993 endoskopickou miniinvazivní operací 37 dětí. 10 pacientů bylo léčeno instilací kolagenu (Zyplast®) (SCIN). U pěti dětí byla využita metoda instilace polytetrafluorethylenu (Teflonu PTFE®) (STING). Věk pacientů byl 4–16 let (8,1 roku). Teflon byl instilován Wiliamsovou jehlou pomocí tlakovací pistole.

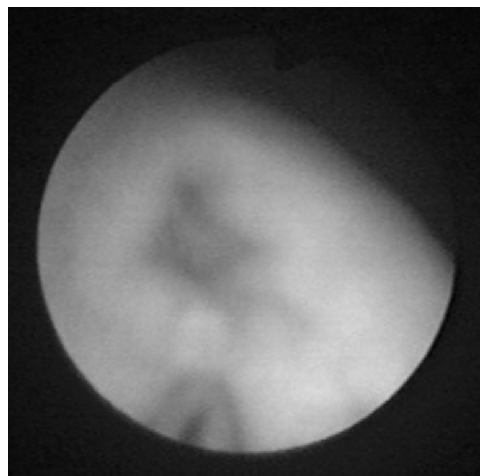
V letech 2003–2006 pak bylo léčeno instilací Dx/Ha (Deflux®)

22 dětí s primárním VUR 3.–5. stupně. V souboru bylo 17 dívek a 5 chlapců ve věku 1–32 měsíců (13,5 měs.). Instilace Dx/Ha je prováděna cystoskopem 7,5 Ch s pracovním kanálem (obr. 1). Za pomoci

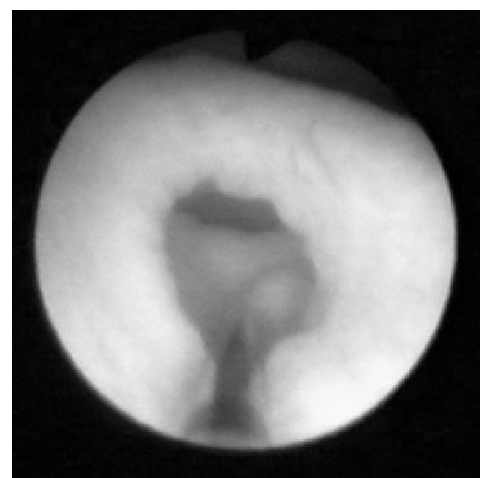


Obr. 1. Dětský endoskop k instilaci Dx/Ha

k tomuto účelu vyrobené jehly o průměru 3,5 Ch, kryté polytetrafluoretylenovým pláštěm, bylo instilováno 0,4–1,0 ml (0,7 ml) Dx/Ha. Operační čas se pohyboval mezi 10–25 min (16 min). Dextranomer



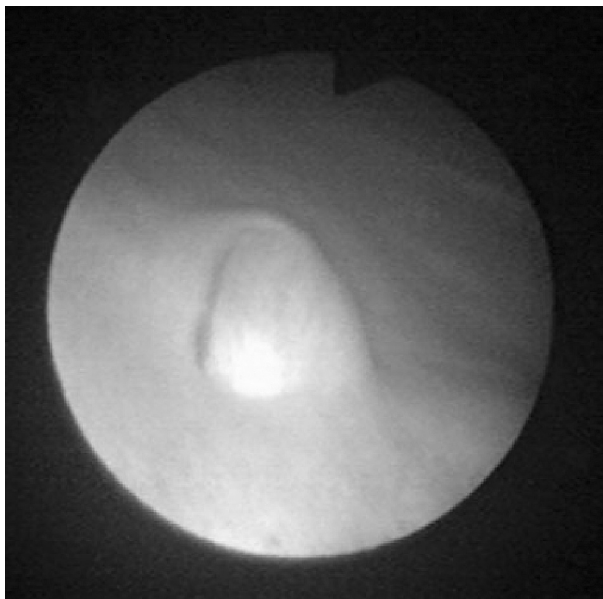
Obr. 2. Subureterická instilace při léčbě VUR (endofoto)



Obr. 3. Intraureterická instilace při léčbě VUR (endofoto)

byl instilován subureterálně (obr. 2, 4) pod ústí nebo intraureterálně (obr. 3). Výkon je proveden pod clonou antibiotik. Je nezbytné zabránit přeplnění močového měchýře – zvýšený intravezikální tlak brání fixaci materiálu ve stěně močového měchýře. Je proto doporučováno plnit měchýř při instilaci na 1/2–2/3 funkční kapacity. Ke zlepšení přehledu v oblasti ureterálního ústí se používá metoda hydrodistenze. Proud irigační tekutiny z endoskopu je nasměrován přímo do ureterálního ústí, které se tlakem vody rozevře a zlepšuje přehled zejména při intraureterální instilaci (obr. 3).

Pacientům zavádíme po operaci na 24 hodin katétr ve snaze



Obr. 4. Subureterická instilace konečný obraz – (endofoto)

zabránit vzniku febrilní reakce a minimalizovat intravezikální tlaky, a tím vytvořit optimální podmínky pro stabilizaci materiálu v tkáni. Děti po výkonu pokračují v profylaktické léčbě až do pooperační kontroly. Již za několik dnů po instilaci se demarkuje sonograficky detekovatelné ložisko podslizničního implantátu.

Kontraindikací pro instilaci je na našem pracovišti přítomnost chlopně zadní uretry, dekompenzovaná dysfunkce dolních močových cest, paraureterální divertikl či jiná morfologická anomálie dolních močových cest (ektopické vyústění na hrdle).

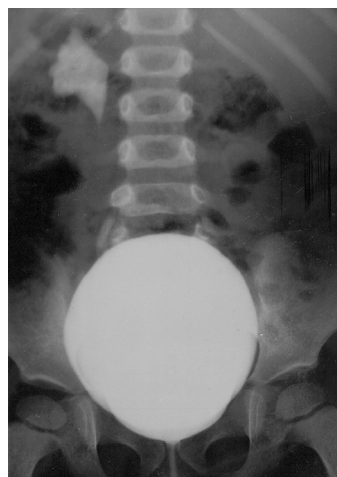
V rámci první pooperační kontroly je za měsíc prováděno ultrazukové (UZ) vyšetření k vyloučení pooperační obstrukce horních močových cest (HMC). Další kontrolu, zaměřenou na vývoj VUR po instilaci, absolvují děti tři měsíce po operaci. Provádíme videourodynamické vyšetření formou jednodenní hospitalizace. Současně se provádí i laboratorní a opět UZ vyšetření k vyloučení obstrukce operovaného močovodu. Jedenkrát za rok provádíme statickou scintigrafii DMSA. Není-li při kontrole prokázán reflux, je vysazena antibakteriální chemoprolaxe. Při recidivě či perzistenci refluxu je podle závažnosti nálezu indikovaná opakovaná instilace Dx/Ha.

Efektivitu operační léčby Dx/Ha jsme srovnávali v prospektivní randomizované studii s výsledky konzervativní léčby. Do konzervativně léčené skupiny bylo zařazeno 22 dětí, 12 dívek a 10 chlapců s VUR 3.–5. stupně ve věku 1–32 (13,5) měsíců. Děti dostávaly trvalou zajišťovací antibakteriální léčba. V rámci urologické péče bylo prováděno v ročních intervalech videourodynamické vyšetření, UZ vyšetření ledvin a močového měchýře a statická scintigrafie DMSA. Mimo urologickou péči jsou děti sledovány nefrologicky v místě bydliště.

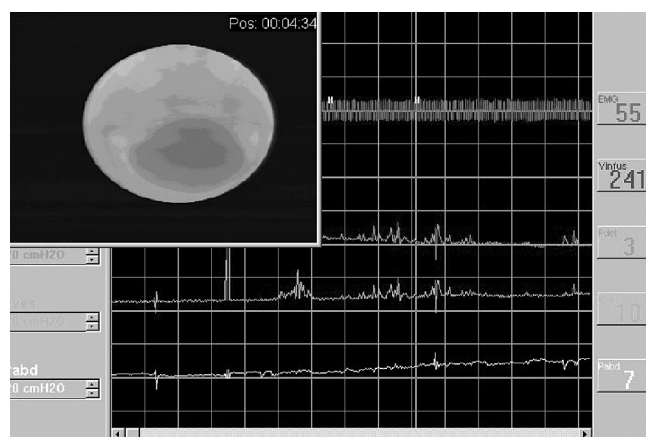
VÝSLEDKY

Do ledna 2007 bylo po operaci kontrolováno 22 dětí, u kterých byl instilován Dx/Ha. Bylo podáno 0,4–1,0 (0,7) ml dextranomeru. Operační čas se pohyboval mezi 10–25 (16) min. Operace proběhla ve všech případech bez komplikací.

Děti byly v návaznosti na péči v místě bydliště sledovány na našem pracovišti 11–24 (14,1) měsíce. Reflux vymizel v operované skupině u 12 dětí (54,5 %) a snížil se na VUR 1.–2.stupně u 5 dětí (22,7 %) (obr. 5, 6). Srovnání výsledků endoskopické léčby VUR teflonem, kolagenem a Dx/Ha ukazuje tabulka 1.



Obr. 5. MCUG-VUR 4. stupeň vpravo, před instilací Dx/Ha



Obr. 6. Kontrolní videourodynamické vyšetření po instilaci Dx/HA bez nálezu VUR, normoaktivní močový měchýř

Tab. 1. Srovnání efektu endoskopické léčby VUR vyššího stupně kolagenem, teflonem a defluxem na Urologické klinice VFN v Praze

	Kolagen N-10	teflon N-5	deflux N- 22
vyléčen	7 (70,0 %)	3 (50,0 %)	12 (54,5 %)
zlepšen (1.–2.st.)	1 (10,0 %)	1 (16,7 %)	5 (22,7 %)
perzistence (3.–4.st.)	2 (20,0 %)	2 (33,4 %)	5 (22,7 %)

Nově vzniklý kontralaterální VUR jsme diagnostikovali při výstupním vyšetření u 4 operovaných dětí (18,2 %) (2 děti VUR 2. stupně, 2 děti VUR 1. stupně).

V jednom případě byl po atace pyelonefritidy po instilaci diagnostikován obstrukční megaureter. Po přechodném zavedení stentu megaureter vymizel.

Funkce dolních močových cest (DMC) před operací i při kontrolním vyšetření byla u všech dětí stabilizovaná. Hodnotili jsme oslabení močového proudu, pláč při mikci, přítomnost postmikčního rezidua a objem močového měchýře. Většina dětí měla ještě vzhledem k věku větší či menší fyziologickou inkontinenci. Kontrolní (pooperační) videourodynamické vyšetření neprokázalo u žádného pacienta signifikantní nárůst intravezikálních tlaků. U jednoho pacienta v operované skupině byly zjištěny při výstupním vyšetření známky hraniční hyperaktivity močového měchýře podle výsledku urodynamického vyšetření bez klinického korelátu. Při kontrole děti močily bez obtíží, bez pláče, bez známek obstrukce, s výjimkou jednoho pacienta, jehož rodiče popisovali oslabený proud. UFM nebylo vzhledem k věku proveditelné, hoch je bez IMC a klinicky významného postmikčního rezidua. U tříleté dívky byla uváděna rodiči zhoršená inkontinence bez nálezu hyperaktivity při urodynamickém vyšetření.

Po instilaci Dx/Ha byl zaznamenán v uvedeném sledovacím období významný pokles výskytu cystitidy o 27,0 %, která proběhla v pooperačním období u 2 dětí (9,1 %). Došlo také k výraznému poklesu výskytu PNF o 63,7%, která byla diagnostikována také u 2 pacientů (9,1 %). U žádného dítěte nebyla pozorována alergická reakce na Dx/Ha.

V konzervativní skupině bylo v uvedeném časovém intervalu z 22 dětí vyléčeno 5 (22,7 %) a zlepšeny na VUR 1.–2. stupně 4 (18,2 %) děti. Infekce dolních močových cest byla léčena u 2 (9,1 %) a pyelonefritida u 7 (31,8 %) pacientů. U jednoho dítěte byla kontrolním videourodynamickým vyšetřením prokázána hraniční hyperaktivita močového měchýře s perzistující inkontinencí.

Srovnání výsledků endoskopické instilace s konzervativní léčbou uvádí tabulka 2.

Tab. 2. Stupeň VUR po konzervativní a endoskopické léčbě

Léčba	stupeň VUR			celkem
	0	1-2	3-5	
konzervativní	5 (22,7 %)	4 (18,2 %)	13 (59,1 %)	22
operační	12 (54,5 %)	5 (22,7 %)	5 (22,7 %)	22
celkem	17	9	18	44

X-squared = 6,549, df = 2, p-value = 0,03784

DISKUZE

Léčba VUR zaznamenala v posledních letech významný posun směrem ke konzervativním postupům. Operační léčba je charakterizovaná odklonem od otevřených operací směrem k miniinvazivním chirurgickým metodám. V USA došlo ihned po schválení Defluxu pro léčbu VUR k poklesu frekvence otevřených operačních metod o 38 % (11). Důvodem

je nejenom výše uvedený dobrý léčebný efekt, nízká zdravotní zátěž pacienta s krátkou rekonvalescencí, ale také možnost vysadit dříve zajišťovací antibakteriální léčbu, což v dlouhodobém výhledu opět snižuje nejenom zdravotní, ale také ekonomickou zátěž (tab. 3). Výhodou této metody je i fakt, že na rozdíl od většiny otevřených operačních metod nijak nedeformuje stavbu trigona močového měchýře. Nevýhodou je v našich podmínkách vysoká cena preparátu, kterou

Tab. 3. Srovnání zátěže ATB a MCUG v operované resp. konzervativní skupině ve sledovacím období

	MCUG (počet vyšetření)	ATB (měs.)
operovaná skupina	2,2	11,0
konzervativní skupina	2,7	17,8

Tab. 4. Srovnání dlouhodobých výsledků léčby VUR 3.–5. stupně Dx/Ha

	% (vyléčení pacienti)
Puri, 2006	32,3
Dawrant, 2006	73,0
Routh, 2006	64,0
Elder, 2006	62,0
Capozza, 2004	63,5
Kirsch, 2003	72,0
Lackgren, 2001	68,0

by měly vyvažovat nižší náklady na krátkou hospitalizaci a snížení nákladů za dlouhodobé profylaktické podávání antibiotik, léčbu recidivy pyelonefritidy a za opakovaná kontrolní vyšetření.

Efektivita této léčby byla dostatečně prokázána zejména u pacientů s VUR II.–IV st. Endoskopická léčba VUR Dx/Ha má dle dosavadních výsledků v soulase s našimi předběžnými výsledky pozitivní terapeutický efekt u 76–81 % pacientů (snížení VUR), u 68–75 % případů vyléčení VUR při absenci nežádoucích účinků (9–12). V posledních letech byla prokázána vysoká účinnost endoskopické léčby VUR nejvyššího stupně u kojenců a batolat, kdy pozitivní výsledek léčby přináší nejvýraznější profit, jednak prevencí vzniku refluxní nefropatie, jednak zkrácením doby profylaktického podávání antibiotik. Při hodnocení výsledku léčby se dostáváme do určitých obtíží při používání klasických schémat zejména u VUR vyššího stupně. Je nutné zohlednit nejenom morfologii dutého systému, ale také objem, a pokud možno i intravezikální tlaky, při kterých k VUR dochází. Neúspěch endoskopické instilace padá u části dětí na vrub skryté, neléčené dysfunkci DMC (13, 14). Při neúspěchu lze instilaci opakovat. U sekundárního VUR je nezbytné v první řadě řešit primární příčinu.

Léčebné výsledky endoskopické instilace dextranomeru jsou na našem pracovišti velmi podobné výsledkům zahraničních pracovišť (tab. 4). Endoskopická instilace teflonu je

podle zahraničních zkušeností úspěšná u 66,7–72,6 % (8, 15–17), při použití kolagenu 56,9–67,3 % (16).

Na rozdíl od miniinvasivních endoskopických metod jsou otevřené antirefluxní operace (Cohen, Politano Laedbetter – P.-L, Gil-Vernet – G.-V.) zatíženy nižším rizikem perzistence VUR u 8 %, resp. 12 % pacientů (18), představují ale nesorovnatelně větší zátěž pacienta a přinášejí i daleko větší zásah do struktur močového měchýře a okolních tkání se všemi důsledky (nervová zakončení). Pooperační IMC byla u pacientů tři měsíce po P.-L. operaci léčena ve 14 % a stenóza uretrovezikální junkce ve 2 % případů. U pacientů po G.-V. operaci byla diagnostikována IMC u 6 % pacientů. V souboru nebyl žádný pacient se stenózou reimplantovaného ústí.

ZÁVĚR

Podle našich zkušeností a v soulasu s výsledky zahraničních pracovišť představuje mininvasivní léčba Dx/Ha bezpečnou a efektivní léčbu VUR (83,3% zlepšení, 66,7% vyléčení). Endoskopickou instilaci lze doporučit i u nejmenších dětí s VUR 4.–5. stupně (19, 20). Tyto výstupy je nezbytné doplnit o rozsáhlejší výsledky dlouhodobého sledování (15).

Zkratky

HMC – horní močové cesty
 IMC – infekce močových cest
 DMC – dolní močové cesty
 PNF – pyelonefritida
 UFM – uroflowmetrie
 UZ – ultrazvuk
 VUR – vezikoureterální reflux

LITERATURA

1. **Tekgül, S.:** Vesicoureteric Reflux. In: ESPU Educational Committee Course Book, Praha, 2005, s. 111-115.
2. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics*, 1981, 67, s. 392-396.
3. **Tamminen-Mobius, T., Brunier, E., Ebel, K. D. et al.:** Cessation of vesicoureteral reflux for years in infants and children allocated to medical treatment. *The International Reflux Study in Children. J. Urol.*, 1992, 148, s. 1662.
4. **Elder, J. S., Peters, C. A., Arant, B. S. jr et al.:** Pediatric vesicoureteral reflux guidelines panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J. Urol.*, 1997, 157, s. 1846-1851.
5. **Birmingham Reflux Study Group.** Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: 5 years observations. *Birmingham reflux. Br. Med. J.*, 1987, 295, s. 237-241.
6. **Janda, J.:** Vesicoureteral reflux – a paediatric view. *Proceedings of the International Workshop on Fetal, Neonatal and Paediatric Nephrology and Urology.* Eds. Janda, Velemínský, Kočvara, Cataldi, Faculty of Health and Social Cars of the Bohemian South University 2000.
7. **Matouschek, E.:** Die Behandlung des vesikorenen refluxes durch transurethrale einspritzung von polytetrafluoroethylene-paste. *Urologe*, 1981, 20, s. 263-266.
8. **OeDonell, Puri, P.:** Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon. *Br. Med. J.*, 1984, 289, s. 7-9.
9. **Läckgren, G., Wahlin, N., Skoldenberg, E., Stenberg, A.:** Long-term followup of children treated with dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux. *J. Urol.*, 2001, 166, s. 1887-1892
10. **Stenberg, A., Hensle, T. W., Lackgren, G.:** Vesicoureteral reflux: a new treatment algorithm. *Curr. Urol. Reports*, 2002, 3, s. 107-114.
11. **Kirsch, J. A., Perez-Brayfield, M. R., Scherz, H. C.:** Minimally invasive treatment of vesicoureteral reflux with endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer: the Children's hospital of Atlanta experience. *J. Urol.*, 2003, 170, s. 211-215.
12. **Capozza, N., Caione, P.:** Dextranomer/hyaluronic acid copolymer implantation for vesico-ureteral reflux: A randomized comparison with antibiotic prophylaxis. *J. of. Pediat.*, 2002, 140, s. 230-234.
13. **Kočvara, R., Hanuš, T., Dvořáček, J., Kříž, J.:** Instabilní detruzor a vezikoureterální reflux (soubor 20 dětí). *Čs. Pediat.*, 1988, 43, s. 667-670.
14. **Capozza, N., Lais, A., Matarazzo, E. et al.:** Influence of voiding dysfunction on the outcome of endoscopic treatment for vesicoureteral reflux. *J. Urol.*, 2002, 168, s. 1695-1698.
15. **Chertin, B., Colhoun, E., Velayudham, M., Puri, P.:** Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: 11 to 17 years of followup. *J. Urol.*, 2002, 167, s. 1443-1446.
16. **Elder, J. S., Diaz, M., Caldamone, A. A. et al.:** Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J. Urol.*, 2006, 175, s. 716-722.
17. **Tichý, S., Vobořilová, V.:** Endoskopická korekce vezikoureterálního refluxu u dětí. *Čs. Pediat.*, 1994, 49, s. 304-307.
18. **Dvořáček, J., Kočvara, R., Kříž, J.:** Ergebnisse der chirurgischen Therapie des vesikoureteralen Refluxes im Kindesalter. *Z. Urol. Nephrol.*, 1987, 80, s. 467-475.
19. **Routh, J. C., Vandersteen, D. R., Pfeifferle, H., Wolpert, J. J.:** Single center experience with endoscopic management of vesicoureteral reflux in children. *J.Urol.*, 2006, 175, s. 1889-1992.
20. **Puri, P., Pirker, M., Mohanan, N., Dawrant, M.:** Subureteral dextranomer/hyaluronic acid injection as first line treatment in the management of high grade vesicoureteral reflux. *J. Urol.*, 2006, 176, s. 1856-1859.

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

UPOZORNĚNÍ

Níže uvedené Pokyny pro autory se v některých bodech liší od pokynů dříve uveřejňovaných. Žádáme autory, aby pokynům a právě rukopisů věnovali zvýšenou pozornost.

Časopis lékařů českých zpoplatňuje publikaci článků s dedikací grantového či jinak finančně podporovaného výzkumu a vývoje z veřejných zdrojů. Cena jedné černobílé tiskové strany v časopisu je 1800 Kč včetně DPH a potřebnou částku lze čerpat z prostředků na tento výzkum.

Pokud si přeje autor článku uveřejnit dedikaci grantu, výzkumnému záměru apod., zašle redakci spolu s rukopisem vyplněný formulář objednávky k publikaci práce. Formulář lze nalézt na domácí stránce Časopisu lékařů českých (). Příslušná částka bude fakturována ve fázi korektury a daňový doklad bude autorovi zaslán po zveřejnění článku. Rukopisy s dedikací bez přílohy objednávky nebudou redakcí posuzovány a autor bude upozorněn na nutnost zaslání objednávky publikace. Pokud ani pak redakce objednávku neobdrží, bude rukopis autorovi vrácen.

Bližší informace Vám poskytne Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel./fax: 224 266 226, e-mail: nts@iol.cz.

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Časopis lékařů českých je vydáván Českou lékařskou společností J. Ev. Purkyně. Je časopisem interdisciplinárním. Tím se liší od úzce oborově profilovaných časopisů odborných společností. Je časopisem vědeckým publikujícím přehledové články a původní vědecké práce ze všech oborů medicíny. Přináší rovněž informace z jednání, sjezdů, recenze nejnovějších knih, kapitoly z dějin medicíny, osobní zprávy, kazuistiky, články o pre- i post-graduálním vzdělávání lékařů, odpovědi na odborné dotazy čtenářů aj.

Tyto Pokyny pro autory jsou v souladu s „Jednotnými požadavky na úpravu rukopisů určených k publikaci v lékařských a biologických časopisech“ (3. revize, 1988, „Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals“ publikovanými v plném překladu v Čas. Léč. čes., 139, 2000, č. 1. s. 31).

OBEČNÉ POŽADAVKY NA ÚPRAVU RUKOPISŮ

K publikaci v Časopisu lékařů českých může být přijat pouze rukopis, který nebyl a nebude publikován v jiném časopise. Výjimku tvoří pouze abstrakta vědeckých konferencí.

K rukopisu přiložte tabulky, obrázky, fotografie i seznam použité literatury a celý text včetně příloh na CD nebo disketě 3,5" (Word 6.0/95 a vyšší verze, typ písma Times New Roman, velikost 12). Píšte po jedné straně kvalitního bílého nelesklého papíru formátu A4, minimálně 2,5 cm od obou okrajů, řádkování 1,5. Text, který má být zvýrazněn, podtrhněte, text, který má být vysázen kurzívou, podtrhněte vlnovkou. Jinak text graficky neupravujte!

Redakce netrvá na „Imprimatur“ vedoucího pracoviště; jeho udělení ponechává na zvyklostech pracoviště. **K rukopisu přiložte prohlášení podepsané všemi uvedenými autory, že splňují požadavky autorství a že souhlasí s jeho uveřejněním v předkládaném znění.**

Práce musí být formulovány s konečnou platností.

Při autorské korektuře není dovoleno měnit, eventuálně doplňovat text. Korekturu je nutné provést podle platných korektorských značek (ČSN 88 0410), a to nejlépe výraznou (barevnou) tužkou. **Korektury vracejte obratem, nejpozději však do 8 dnů od data odeslání z redakce.** Na pozdější autorské korektury nemůže být brán z časových důvodů zřetel.

Pro urychlení komunikace uvádějte prosím svojí e-mailovou adresu a telefonní číslo.

MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

Výsledky chemických, fyzikálních i klinických vyšetření se uvádějí v jednotkách SI normy (Système international d'Unités). Hodnoty pulzu, teploty a krevního tlaku je možné uvádět v konvenčních jednotkách.

NÁZVY LÉČIV

U léčivých specialit je nutné vedle výrobního názvu uvést i generický název.

ZKRATKY A SYMBOLY

Pokud je použita zkratka, musí před jejím prvním použitím v textu předcházet plný název. **V nadpise a souhrnu zkratky nepoužívejte.** Seznam zkratek v abecedním pořádku s jejich vysvětlením se zařazuje mezi vlastní text a literaturu. V písemné podobě jej přikládejte na zvláštním listu.

TABULKY

Rozsáhlé tabulky, přeplněné daty, nebudou přijaty. Každá tabulka musí být na zvláštním listu, číslována arabskými číslicemi, s popisem, vysvětlivkami a symboly statistického hodnocení. Číslo tabulky musí být uvedeno na příslušném místě v textu.

OBRAZOVÁ DOKUMENTACE

Obrázky, fotografie musí mít profesionální úroveň. **Pérovky, fotografie a výstupy z přístrojů přijímá redakce ve formátech tif, eps a jpg, grafy v programu Excel. Fotografie, obrázky, grafy a schémata dodejte na disketě 3,5", CD, zip nebo jaz, ale veškerá dokumentace musí být zaslána i v papírové podobě.** Pokud jsou obrázky ve formátu jpg, je třeba užít velkého rozlišení (nejlépe 300 dip) z důvodů kvality. Názvy obrázkových souborů musí vycházet ze jména autora a čísla obrázku (např. Macek1.tif). Názvy mohou být maximálně osmimístné.

U mikrofotografií musí být uveden způsob barvení a zvětšení. Každou ilustraci označte na rubu jménem autora a počátkem názvu práce a označte horní okraj obrázku. Jménem autora a názvem práce označte i médium (disketu, CD ...). Legendy k ilustracím se píší na zvláštní list s dvouřádkovou mezerou. **Autor je povinen zbavit dokumentaci osobních iniciál pacienta.**

Možnosti barevné reprodukce jsou v časopisu omezeny. Časopis přechází na systém úhrady barevných reprodukcí. V rukopisech předkládaných k publikaci je nutné přesně vyznačit, které obrázky mají být barevné, a připojit písemný souhlas s platbou. Je třeba uvést přesnou adresu plátce, v případě právnické nebo podnikající fyzické osoby také IČ a DIČ. **Barevné strany bez ohledu na to, kolik obsahují barevných obrázků, si hradí autoři sami.** Obrazová dokumentace, která nebude mít tyto náležitosti, bude automaticky publikována černobíle.

KLÍČOVÁ SLOVA

Tři až deset klíčových slov uveďte pod souhrnem/abstraktem. Užívejte termínů/hesel z Index Medicus (tezaurus MeSH).

LITERATURA

Smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává. Nesmějí se uvádět práce jen z důvodů formálních. **Citace jsou sestaveny v pořadí, v jakém se vyskytují v textu.** V textu citace vyznačte číslem v závorce, např. (1).

Vyhýbejte se odkazům na abstrakta; tzv. „nepublikovaná pozorování“ a „osobní informace“. Správnost odkazu (citace) by měla být ověřena. Při citacích upřednostňujte domácí autory a publikace před zahraničními.

Příklady citací monografické publikace (1), příspěvku v monografické publikaci (2), ve sborníku (3), článku v časopisu (4):

1. **Medková, Z., Kalousek, J., Jarčuška, P.:** Chlamydiové infekce. Praha, Triton, 2001, 111 s.
2. **Trunečka, P., Ryska, M., Bělina, F.:** Transplantace jater u dětí. In: Pozler, O. et al.: Trendy soudobé pediatrie. sv.1, Praha, Galén, 1999, s. 24-26.
3. **Dunovský, J.:** Úmluva o právech dítěte a práva dětí v České republice. In: Sborník z 1. mezinárodní konference o dětských právech, České Budějovice, Zdravotně sociální fakulta JÚ, 2003, s. 5-15.

4. Saudek, F., Bouček, P., Adamec, M.: Transplantace pankreatu: komu a kdy? Čas. Lék. čes., 2001, 140, s. 195-199.

POUŽITÍ CIZÍCH MATERIÁLŮ

Materiály (schémata, obrázky, grafy aj.) převzaté z jiných pramenů/publikací mohou být publikovány pouze s písemným souhlasem osoby/nakladatelství, které mají příslušné autorské/nakladatelské právo (copyright ©). Vyžádejte si svolení i od autorů prací v tisku, nepublikovaných dat, příp. osobního sdělení. Písemné potvrzení o svolení přiložte k rukopisu.

ETICKÉ ASPEKTY

Je-li referováno o pokusech na lidech, přiložte čestné prohlášení, že studie byla před zahájením schválena místní etickou komisí. **Zásadně neuvádějte na ilustrujícím materiálu jména nebo iniciály nemocných nebo nemocniční či protokolová čísla.** U pokusů na zvířatech uveďte, zda byly dodrženy ústavní nebo národní předpisy a směrnice pro chov a experimentální používání zvířat, nebo přiložte čestné prohlášení o souhlasu místní etické komise.

KONFLIKT ZÁJMŮ

Autor má povinnost oznámit redakci podporu firmy, jejíž produkt v práci použil.

Předpokládá se, že autoři přehledových farmakoterapeutických článků nejsou finančně zainteresováni (nebo konkurenti) ve společnosti/firmě, o jejímž výrobku v článku referují.

Všechny informace tohoto druhu, které budou redakci svěřeny, budou drženy v tajnosti.

FORMY PUBLIKACÍ A JEJICH ROZSAH

Přehledový článek

Maximální rozsah 10 stran textu, tj. 2500 slov, 40 citací, 4 kusy libovolných ilustrací, pokud redakce nerozhodla jinak.

Aktuální téma, Původní práce, Speciální sdělení, Vyšetřovací metody

Maximální rozsah textu 10 stran, tj. 2500 slov, 6 tabulek, 40 citací, 4 ilustrace.

Farmakoterapie, Kazuistika, Lékařská etika, Dějiny lékařství, Vzdělávání

Maximální rozsah 8 stran, tj. 2000 slov, 30 citací, 4 ilustrace.

Komentáře

Maximální rozsah 4 strany, tj. 1000 slov, 5 citací.

Zprávy ze sjezdů a konferencí

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov; u světových sjezdů 3 strany, tj. 750 slov.

Recenze

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov.

Dopisy redakci, Diskuze

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov, 5 citací.

Zprávy, Osobní zprávy

Maximální rozsah 1,5 strany. Jubilea významných osobností (pouze 60, 70, 80, 90 let). Maximální rozsah 2,5 strany + fotografie.

Otázky z praxe

Maximální rozsah půl strany, bez citací.

ÚPRAVA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

Aktuální téma, Přehledový článek, Farmakoterapie, Kazuistika, Speciální sdělení

Titulní strana:

- krátký, výstižný název práce,
- zkratka jména, příjmení autora/ů,
- úřední název pracoviště.

Souhrn: 2x (1x česky, 1x anglicky), maxim. rozsah 1 strana (200 slov) bez vnitřního členění, zakončeno 3–10 klíčovými slovy.

Vlastní text. Seznam použitých zkratk. Literatura. Poděkování. Celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

Původní práce, Vyšetřovací metody

Titulní strana:

- krátký, výstižný název práce,
- zkratka jména, příjmení autora/ů,
- úřední název pracoviště.

Strukturovaný abstrakt:

2x (1x česky, 1x anglicky), maxim. rozsah 1 strana (200 slov).

Části abstraktu:

Východisko: 2–4 věty charakterizující stav problému, 2–3 věty udávající cíl práce.

Metody a výsledky: charakteristika sledované skupiny, použité metody. Nejvýznamnější výsledky, vyjádřené numericky s udáním statistické významnosti.

Závěry: co z dané studie vyplývá.

Klíčová slova: 3–10 slov.

Vlastní text, metody, výsledky, diskuze. Seznam použitých zkratek. Literatura.

Celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

Pokud si autor přeje, aby jeho práce byla uveřejněna v anglické mutaci časopisu na internetu, dodá spolu s rukopisem v češtině také anglický překlad. Redakce překlady nezajišťuje, vyhrazuje si však právo nekvalitní překlad neuveřejnit.

Zprávy ze sjezdů, Dějiny lékařství, Dopisy redakci, Diskuze

Titulní strana:

- krátký, výstižný název práce,
- zkratka jména, příjmení autora/ů,
- úřední název pracoviště.

Vlastní text, celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

U VŠECH FOREM RUKOPISŮ

Pod seznam použité literatury se uvádí informace o případné podpoře grantem (plný název agentury a číslo grantu), dále přesná adresa pracoviště i bydliště a rodné číslo prvního autora.

Každý rukopis je hodnocen redakcí a prochází zdvojnásobným recenzním řízením. Nepřijatá práce jsou na vyžádání vráceny zpravidla do 3 měsíců.

Redakce nepřijme práce:

- které neodpovídají uvedeným požadavkům,
- které byly nepříznivě posouzeny recenzenty,
- jestliže redakce v poslední době práci stejného tématu přijala nebo již publikovala,
- není-li v záměru redakce a posláním časopisu danou problematiku publikovat.

Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům

zasílejte na adresu:

prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady

Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

e-mail: horak@fnkv.cz

LAUREÁTI NOBELOVY CENY

KARL LANDSTEINER

(1868–1943)

Vídeňský rodák Karel Landsteiner byl synem dosti známého žurnalisty. Nešel však v otcových šlépějích. Rozhodl se pro studium medicíny a v roce 1891 získal na vídeňské fakultě doktorský titul. Zde se mu dostalo mj. výborné klinické přípravy shodou okolností u profesorů – rodáků z Čech. V interně byl žákem pražského rodáka slavného Otto Kahlera, (který přešel v roce 1886 z pražské fakulty na vídeňskou), chirurgii studoval u neméně proslulého žamberského rodáka Eduarda Alberta. Pilně se věnoval i studiu lékařské chemie, před i po promoci. Jako student pracoval v laboratoři Ernsta Ludwiga, po promoci sbíral několik let zkušenosti v laboratořích německých univerzit (Würzburg, Mnichov, Bamberg) a v Zurichu. V roce 1896 získal asistentké místo ve vídeňském hygienickém ústavu, odkud po roce přešel ve stejné funkci do patologicko-anatomického ústavu, v jehož čele stál významný rakouský bakteriolog Anton Weichselbaum. Od roku 1908 pracoval jako prosektor ve vídeňské Vilemínině nemocnici. V roce 1909 se habilitoval z patologické anatomie a o dva roky později v roce 1911 byl jmenován mimořádným profesorem tohoto oboru.

Po první světové válce nebyly na vídeňské univerzitě dobré podmínky pro vědec-

ko-výzkumnou práci. Proto se Landsteiner v roce 1919 rozhodl opustit rodnou zemi. Nejprve pracoval v Haagu jako prosektor v nemocnici a velmi uvítal, když mu v roce 1922 bylo nabídnuto místo v New Yorku, odpovídající jeho vědeckým výsledkům v Rockefellerově výzkumném ústavu. V roce 1929 získal americké občanství a v New Yorku za druhé světové války zemřel. Američané ocenili jeho mimořádné zásluhy mimo jiné i tím, že mu v roce 1936 Harvardova univerzita udělila čestný doktorát. Současníci hovoří o Landsteinerovi jako o velice skromném člověku a obdivují ho i jako výborného pianistu.

Výzkumům, za které nakonec dostal v roce 1930 Landsteiner Nobelovu cenu, se věnoval již od svých asistentkých let. V roce 1901 uveřejnil ve Wiener klin. Wochenschrift rozpravu o projevech aglutinace normální lidské krve. Již tehdy vyslovil domněnku, že krevní sérum normálního člověka je často schopno shlukovat červené krvinky jiného zdravého jedince. Zkoumal krev 22 lidí a zjistil, že existují tři odlišné typy červenýchrvinek a dva různé typy izoaglutininů. Landsteinerovi spolupracovníci Alfredo Decastello a Adriano Sturli na jeho podnět pak objevili v roce 1902 čtvrtou krevní skupinu. Tyto objevy se staly základním předpokladem k bezpečnému provádění krevních transfuzí, které umožnily záchranu milionů lidských životů.

V souvislosti s Landsteinerovým objevem se u nás vždy vzpomíná i na studii tehdejšího asistenta české psychiatrické kliniky v Praze Jana Janského. Publikoval ji jako svůj habilitační spis ve fakultním periodiku Sborník klinický v roce 1907 pod názvem Haematologické studie u psychotiků. Také on určil čtyři základní krevní skupiny, v literatuře se obvykle uvádí, že nezávisle na Landsteinerovi. Je zajímavé, že Janský v úvodní kapitole své práce věnované literatuře dvakrát uvádí Landsteinerovo jméno – vždy s několika dalšími – avšak v závěrečném soupisu literatury žádnou jeho studii necituje, ale práci Decastello a Sturliho z roku 1902 zde nalezneme. Janský se této problematice dále nevěnoval a nepokládal se za objevitele krevních skupin. Zemřel téměř 10 let před tím (1921), než byla Landsteinerovi udělena Nobelova cena.

S Landsteinerovým jménem je spojena ještě řada dalších významných priorit a objevů, zkoumal například šíření virové nákazy dětské míšní obrny, objevil Rh faktor aj.

doc. PhDr. Ludmila Hlaváčková, CSc.

Ústav dějin lékařství a cizích jazyků

1. LF UK

128 00 Praha 2, Kateřinská 32

e-mail: dejiny@lf1.cuni.cz



Těžkosti v člověku plodí schopnosti, které jsou potřebné na jejich překonání.

W. PHILIPS