

SEKCE I. – ANDRO-UROLOGIE

neděle 9. ledna 2011 (16.00–18.00)

**INDURATIO PENIS PLASTIKA –
PRAKTICKÉ POZNÁMKY K LÉČBĚ
PEYRONIE'S DISEASE – PRACTICE NOTES
FOR THE TREATMENT****Zámečník L.**

Urologická klinika I. LF UK a VFN, Praha

Summary

Peyronie's disease (PD) is characterized by the formation of a fibrotic plaque in the tunica albuginea of the penis and can be best described as a localized connective tissue disorder that primarily affects the tunica albuginea. The plaque consists mainly of collagen and can significantly alter penile anatomy and function. Patients with PD usually present soon after the onset of the disease with penile pain and deformity when they develop an erection. They are middle-aged men and a palpable plaque is usually present. While the cause of this disease is thought to be due to microvascular trauma and abnormal wound healing, other hypotheses include genetic predisposition. Author summarizes the literature on the pathology, pathogenesis, diagnosis, treatment of Peyronie's disease and practice notes for the therapy of PD.

Induratio penis plastica – morbus Peyronie (MP) – je benigní onemocnění pojivové tkáně, primárně postihující tuniku albugineu penisu, kde vytváří fibrózní ložiska (plaky). Ty jsou složeny hlavně z kolagenu, bývají často kalcifikovány a mohou výrazně měnit anatomii a funkci penisu. Jizevnatá tkáň, uložená v tunice dorzálně či mezi kavernózními tělesy způsobuje typické symptomy:

- hmatné zatvrdlé ložisko – tzv. plak,
- bolest, která může být v klidu, či jen při erekci (parestázie glandu z útlaku dorzálního nervu,
- zahnutí penisu, zvláště při erekci, a to buď dorzálně, ventrálně, či laterálně – s možnými kombinacemi,
- poruchu erekce (erektilní dysfunkci).

Fibrózní plaky, pokud jsou umístěny po celém obvodu penisu, mohou penis zužovat a zhoršovat možnost erekce a rigiditu při erekci distálně od tohoto ložiska:

- při erekci může mít penis tvaru lahve se širokou bází a úzkým hrdlem („bottlenecking“),
- zúžení penisu je kdekoli v jeho průběhu a připomíná přesýpací hodiny („hourglass deformity“).

Nově jsou změny, které při deformitách penisu vedou k postižení cévních struktur a z toho plynoucích obtíží (erektilní dysfunkce, bolesti) nazývány „penilním kompartment syndromem“.

Symptomatická forma onemocnění se vyskytuje asi u 0,3–3 % mužů většinou středního věku.

Ani přes mnoho teorií, které se nabízejí, nejsou podmínky vzniku MP dostatečně objasněny. Vzhledem k projevům, které byly již výše popsány, a lokalizaci je toto onemocnění dobře většinou velmi diagnostikovatelné. Léčba je většinou svízelná a polypragmatická. Vyžaduje, aby byl pacient hned zpočátku informován o limitech každé z metod, a od lékaře

i pacienta dosti značnou trpělivost. Léčbu můžeme dělit na medikamentózní, fyzikální a operační. V praxi se začíná většinou perorální terapií, podle stupně obtíží a postižení lze využít i lokální aplikaci léku, či různé fyzikální metody dříve, než indikujeme léčbu operační.

Perorální terapie

Je popisován léčebný efekt **tokoferolu – vitamínu E**, který by měl být založen na jeho antioxidačních účincích a podpoře vazodilatace v oblasti tunica albuginea. Od roku 1953 byly popisovány účinky **aminobenzoátu draselného (POTABA)** jako systémově působícího léku, a to na sklerodermii, dermatomyozitidu, pemfigus. V roce 1959 byl popsán účinek na induratio penis plastica. Účinek je připisován patrně zvýšené spotřebě kyslíku ve tkáních, zvýšení aktivity monoaminooxidázy a snížení aktivity serotoninu jako příčiny fibroprodukce. V léčbě amyloidózy byl využíván **kolchicin**. Z jeho účinku – snížení syntézy kolagenázy a indukce aktivity kolagenázy – se vycházelo při použití v léčbě induratio penis plastica. Jistým pokrokem bylo popsání dobrého efektu **tamoxifenu** na lokálně menší nálezy Ralphem et al. v roce 1992.

Lokální terapie

Již v roce 1954 použili Bodner et al. k léčbě lokální aplikaci **kortizonu, hydrokortizonu a hyaluronidázy** do plaku. Antagonista kalcia – **verapamil** – byl poprvé použit k aplikaci do plaku Levinem v roce 1994. V opakovaných studiích byl potvrzen teoretický podklad, který spočívá v reakci, která vede ke zvýšené sekreci kolagenázy v extracelulární matrix, snížené syntéze a sekreci kolagenu a fibronektinu. První experimenty s možností využití aplikace interferonů, hlavně **interferonu alfa-2B** pro normalizaci aktivity fibroblastů, snížení produkce extracelulárního kolagenu a zvýšení produkce kolagenázy provedl kolektiv Duncana v roce 1991. Od té doby proběhlo mnoho studií, s různými dávkovacími schémata, které potvrdily antifibrotické působení a stimulaci fibrinolýzy při aplikaci interferonu alfa-2B do plaku. V roce 2000 a 2006 publikovali své zkušenosti čeští autoři.

Fyzikální terapie

Používá se kombinace biostimulačního infračerveného **laseru s ultrazvukem** (Kočí et al.), **pulzní magnetické pole, iontoforéza** s užitím 8% jodidu draselného, dexametazonu, lidokainu či verapamilu.

Operační léčba

Pokud nemá odezvu ani medikamentózní, ani fyzikální terapie, je třeba zvážit řešení operační. Nelze si slibovat nereálné výsledky operace, a proto je třeba zvážit všechna pozitiva, ale také negativa, která zamýšlený operační výkon může přinést. Je třeba vzít v úvahu aktivitu onemocnění (nález by měl být stabilní, resp. nebyť v progresi minimálně 6 měsíců), sexuální dysfunkci, nepřítomnost progresu deformace.

Nejjednodušším operačním výkonem je užití **mimo-tělní rázové vlny** s dobrým efektem na velikost plaku a angulaci penisu při minimálních nežádoucích účincích. **Otevřených operačních postupů** je velké množství.

**SYNDRÓM NEDOSTATKU
TESTOSTERÓNU (TDS),
KARDIOVASKULÁRNE OCHORENIA
A METABOLICKÝ SYNDRÓM (MS)
TESTOSTERONE DEFICIENCY SYNDROME
(TDS), CARDIOVASCULAR DISEASES AND
METABOLIC SYNDROME (MS)**

Fillo J.¹, Breza J.¹, Levčíková M.², Vachulova A.²

¹Urologická klinika UN Bratislava

²I. a II. Interná klinika UN LF UK Bratislava

Summary

The testosterone (T) not only affects sexual function, its appearance in the body is considerably more complex and affects many other systems. Numerous reputable studies have confirmed the beneficial effects of T on heart vessels. None of them confirmed the initial assumptions that T is harmful and increases the risk of coronary heart disease (CHD).

Kardiovaskulárne ochorenia

Názory na vplyv testosterónu (T) na zdravie mužov sú stále rozporuplné. Pôvodne sa myslelo, že T má nepriaznivý účinok na kardiovaskulárny systém. Vysoké hladiny exogénneho T alebo iných anabolických hormónov boli spájané s vedľajšími účinkami včetně náhlej kardiálnej smrti a s ochoreniami pečene. Na druhej strane sa potvrdilo, že znížená hladina T má tiež nepriaznivé účinky na zdravie. Užívanie malých dávok exogénneho T sa rozšírilo pre významné priaznivé účinky na celkový zdravotný stav. Vzťah medzi nízkou hladinou T a vývojom srdcovocievnych ochorení u mužov potvrdilo viacero veľkých prospektívnych štúdií. Autori Laughlin et al. (1) 20 rokov sledovali 794 mužov vo veku 50–91 rokov (medián 73,6), z ktorých 538 umrelo. Zistili, že pri znížení hladiny celkového T pod 8,5 nmol/l stúpne pravdepodobné riziko úmrtia na srdcovocievne choroby o 40% a na choroby respiračného systému o 30%. Výsledky boli podobné aj pre voľný T. Tieto údaje neboli závislé od veku, nadváhy a životného štýlu ani od ďalších rizikových faktorov. V štúdií EPIC autori Khaw et al. zisťovali vzťah T a celkovej úmrtnosti, úmrtia na kardiovaskulárne choroby a rakovinu. Od roku 1993 do 2003 bolo sledovaných 11 606 mužov vo veku od 40–79 rokov. Z nich 825 zomrelo. Autori porovnali týchto 825 mužov, ktorí nemali ochorenie srdca ani rakovinu počas sledovania, s 1489 mužmi, ktorí prežili. Hladina T bola nepriamo úmerná ku všetkým príčinám smrti (369 umrelo na kardiovaskulárne príčiny a 304 na rakovinu). Tento ochranný účinok T stúpá so zvyšujúcou sa hladinou. Muži s hladinou T v najvyššej štvrtine fyziologického rozpätia (10–28 nmol/l) mali o 30% nižšiu úmrtnosť ako muži v najnižšej štvrtine. Okrem toho vzostup T bol štatisticky významne spojený s poklesom rizika úmrtia. Pri zvýšení hladiny T o 6 nmol/l sa riziko

smrti znížilo o 14% a toto zníženie nebolo závislé od nižšieho, alebo vyššieho veku ako 65 rokov. Hoci štúdia bola dobre postavená, závery treba interpretovať opatrne (2).

Infúzia s T priamo do koronárnych ciev vyvolá vazodilatáciu koronárnych ciev a zvýši prietok krvi. Dlhodobá suplementácia T priaznivo ovplyvňuje známky ischemie myokardu u mužov z nízkou hladinou T a ischemickou chorobou srdca (3). Tento účinok je hlavne vďaka T indukovanej vazodilatácii koronárnych ciev.

Účinky T na vazomotoriku koronárnych artérií sledovali Webb et al. Zvýšená incidencia ochorení ciev srdca u mužov v porovnaní s premenopauzálnymi ženami predpokladala škodlivé účinky T. Autori zistili, že T má priamy dilatčný účinok na cievy srdca u zvierat *in vitro* aj *in vivo*. Sledovali účinky T u 13-tich mužov s vekovým priemerom 61 rokov. Prietok krvi merali intrakoronárnym Dopplerom a priemer artérií kvantitatívnu koronárnu angiografiou. T signifikantne zvýšil priemer ciev oproti začiatku ($2,78 \pm 0,74$ oproti $2,86 \pm 0,72$), $p = 0,05$. Významné zvýšenie prietoku bolo pri všetkých koncentráciách T oproti bazálnemu stavu. Záverom autori konštatujú, že intrakoronárna aplikácia T vo fyziologických koncentráciách vyvoláva rozšírenie koronárnych ciev a zvýšenie prietoku u mužov s ochorením koronárnych ciev (3). Účinky akútneho podania T pri ischemii myokardu v randomizovanej dvojitozaslepanej štúdií sledovali Webb et al. Zistili, že po podaní T u mužov s nízkou hladinou T sa predĺžil čas do depresie ST segmentu oproti placebo o 66 s (15–117) ($p = 0,016$). Toto poukazuje na priaznivý účinok T pri ischemii myokardu u týchto pacientov (4).

Vplyv T na chronické srdcové zlyhávanie

Chronické srdcové zlyhávanie (chronic heart failure – CHF) sa vyskytuje často a je charakterizované ako syndróm so zhoršenou funkciou srdca spojenou s metabolickou a neuro-humorálnou nedostatočnosťou. Téma, že doplnenie T môže byť nápomocné v liečbe CHF sa zdala na prvý pohľad nepravdepodobná. Je rozšírená teória, že liečba T je škodlivá pre kardiovaskulárny systém. Pôvodná predstava, že za zvýšený výskyt ischemickej choroby srdca (ICH) u mladých mužov a mužov v strednom veku v porovnaní so ženami je zodpovedný priamy účinok endogénneho T, sa nedokázala. Autori Malkin so spolupracovníkmi predkladajú dôkazy o účinkoch endogénneho T a terapeutických dávok T na srdce a kardiovaskulárny systém s dôrazom na patologické prejavy CHF. Je stále viac dôkazov, že pacienti s CHF budú mať úžitok z užívania T, pretože prirodzený priebeh CHF je progresívna metabolická porucha s prevahou katabolizmu a androgénovej nerovnováhy (5).

Autori Jankowska et al. z Wroclavi sledovali deficit anabolických hormónov u mužov s CHF, ich prevalenciu a vplyv na prežitie. Vekom klesajúca hladina cirkulujúcich anabolických hormónov u mužov

je spojená s vyššou morbiditou a mortalitou. Autori študovali prevalenciu a prognostické súvislosti nedostatku celkového T, voľného T, DHEAS (dehydroepi-androsterón) a IGF (insulin like growth faktor) u mužov s CHF. Autori vyšetrili 208 mužov s CHF s vekovým priemerom 63 rokov, ktorí mali priemernú ejekčnú frakciu ľavej komory 33 %, a 366 zdravých mužov. Muži s CHF a normálnou hladinou všetkých anabolických hormónov mali najlepšie 3-ročné prežitie – 83 %. Muži s deficitom jedného hormónu mali prežitie 74 %, s deficitom dvoch mali 55 % prežitie a muži so zníženou hladinou všetkých troch anabolických hormónov mali 3-ročné prežitie 27 % ($p = 0,0001$). Deficiencia anabolických hormónov u mužov s CHF je bežná a deficit každého hormónu je nezávislý prediktívny faktor prognózy. Deficit viac ako jedného anabolického hormónu identifikuje skupinu s vyššou mortalitou (6).

Vplyv T na periférne cievy

Autori zo Švedska (7) študovali účinky T a vyššej hladiny estradiolu na periférne cievy u 3014 starších mužov s priemerným vekom 75,04 roka. Táto štúdia po prvý krát dokázala, že nízka hladina T a vysoká hladina estradiolu je spojená s cievnym ochorením na dolných končatinách u starších mužov.

Vplyv T na aterosklerózu u starších mužov

Dva najväčšie rizikové faktory ochorenia ciev srdca (coronary heart disease-CHD) sú stúpajúci vek a pohlavie. Napriek veľkým rozdielom v úmrtnosti na CHD medzi krajinami muži sú 2× viac ohrození úmrtím na CHD ako ženy. Tento rozdiel bol pripisovaný ochrannému účinku ženských pohlavných hormónov a škodlivým účinkom mužských pohlavných hormónov na srdcovocievny systém. Avšak je len málo použiteľných dôkazov o škodlivosti T na kardiovaskulárny systém. V skutočnosti T klesá s vekom a nízka hladina T je pozitívne spojená s inými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi. Autori Jones et al. zistili, že T má viaceré ochranné účinky na srdce. Napríklad znižuje hladinu prozápalových cytokínov (interleukín (IL)-1beta a tumornekrosis faktor TNF-alfa a zvyšuje hladiny protizápalových cytokínov IL-10). Znižuje prílnavosť molekúl k cievam (VACAM) – 1 zistenú v endoteliálnych bunkách aorty, podporuje rast hladkej svaloviny ciev a endoteliálnych buniek, vyvoláva vazodilatáciu a zlepšuje cievnu reaktivitu, znižuje sérové hladiny pretrombotických faktorov plazminogén aktivátor inhibitor (PAI) -1 a fibrinogénu, znižuje LDL cholesterol, zlepšuje citlivosť inzulínu, znižuje BMI (body mass index) a znižuje viscerálnu masu tuku. Tieto účinky T môžu priniesť benefit pre srdce a cievy pretože liečba s T znižuje tvorbu aterómov u cholesterolom kŕmených zvierat, znižuje ischémiu myokardu u mužov s CHD. Súčasná alternatívna teória je, že pokles T s vekom prispieva k aterosklerotickému procesu. Toto bolo podporené nedávnymi zisteniami, že každý štvrtý muž s CHD má nízku hladinu T. Súčasná doplnenie hladiny T môže priniesť výhody týmto pacientom (8).

Inzulínová rezistencia

Veľké epidemiologické štúdie potvrdili spojenie nízkej hladiny T a diabetes mellitus 2. typu. Často boli pridružené aj dyslipidémia a abdominálna obezita (9). Bolo tiež preukázané, že inzulínová rezistencia a abdominálna obezita sú charakteristicky spojené s nízkou hladinou T (10). Autori Simon et al. (11) zistili, že koncentrácia T u mužov je nepriamo úmerná hladine inzulínu, nezávisle od veku a obezity. Vzťah medzi inzulínovou rezistenciou a hypogonadizmom môže byť obojstranný: Inzulínová rezistencia môže vyvolať hypogonadismus a hypogonadismus môže vyvolať obezitu a inzulínovú rezistenciu (12). Pokles inzulínovej rezistencie vedie k zvýšeniu koncentrácie T u mužov s diabetes mellitus typu 2. (13).

Súčasná prítomnosť obezity, diabetes mellitus a arteriálnej hypertenzie je v literatúre opakovane už v minulosti spájaná so zhoršenou prognózou pacienta.

Autori Fillo et al. zistili u mužov so zníženou hladinou T a abdominálnou obezitou zvýšené % MS. Autori vyšetrili 79 pacientov s abdominálnou obezitou (nad 94 cm) vo veku 50–70 rokov, z nich malo zníženú hladinu T 55 (79 %) pacientov. Z týchto 55 pacientov zistili MS u 83,6 % pacientov (14).

Mechanismus aterogénneho pôsobenia dyslipidémie je do značnej miery objasnený. Pri zníženej koncentrácii HDL cholesterolu je narušený tzv. reverzný transport cholesterolu, čo je jediná cesta, ktorou môže byť z tkaniva odstránený nadbytočný cholesterol. Hypertriglyceridémia je spojená so zvýšením oxidačného stresu a s prokoagulačným stavom a hlavne vedie k zvýšeniu produkcie malých denzných LDL častíc. Tieto častice ľahko prenikajú do cievnej steny, a sú preto vysoko aterogénne, a to dokonca aj vtedy, keď je koncentrácia LDL cholesterolu v medziach normy. Ďalšou významnou dyslipidémiou je zvýšenie celkového cholesterolu. Hypercholesterolemia nie je súčasťou MS, ale v populácii sa vyskytuje často a nachádzame ju aj u pacientov s MS. Celkový cholesterol vyšší ako 5,0 mmol/l má v Českej republike 80 % dospelých osôb (15). Porušenú glukózovú toleranciu alebo priamo diabetes možno zistiť u asi u 40 % osôb vo veku 65–74 rokov a u 50 % osôb nad 80 rokov. Z toho takmer u polovice takto postihnutých ostáva ochorenie nerozpoznané. Títo všetci sú ohrození zvýšeným rizikom rýchlejšieho rozvoja sekundárnych komplikácií hlavne cievnych (16).

Vplyv T na stárnutie a zvýšená krehkosť svalov a kostí

Autori Miner a Seftel z Providence USA (17) prezreli literatúru ohľadne rizík a prínosu liečby T u starších mužov. Sumarizovali kľúčové štúdie. Možný vzťah T a riziko rakoviny prostaty zostáva v pozornosti, ale žiadne nové dôkazy nepoukazujú na to, že by liečba T zvyšovala riziko. Nové štúdie potvrdili, že TDS u mužov môže byť rozšírenejší, ako sa pôvodne myslelo, je silne spojený s MS a môže byť

rizikovým faktorom pre diabetes mellitus 2. typu a srdcovocievne ochorenia. Klinické štúdie ukázali, že liečba T u mužov so syndrómom zníženej hladiny testosterónu (TDS) zlepšuje MS a znižuje riziko srdcovocievnych ochorení. Udržiavanie T v normálnych hladinách prispieva k zdraviu kostí, pružnosti svalov, k normalizácii fyzických a sexuálnych funkcií. Toto poukazuje na to, že substitučná liečba T môže pomôcť predísť krehkosti svalov a kostí u starších mužov. Podľa súčasných poznatkov je nepravdepodobné, že liečba T predstavuje veľké zdravotné riziko u pacientov bez rakoviny prostaty, ale naopak môže mať významný zdravotný prínos. Autori Beld a Lamberts v roku 2000 (18) vyšetrili 403 starších mužov. Pre vyšší vek je charakteristická krehkosť, všeobecná slabosť, zhoršenie mobility a stability a malá vytrvalosť. Strata svalovej sily je dôležitý faktor vo vývoji krehkosti a znižuje šancu žiť nezávislo až do smrti. Autori vyšetrili voľný T, estradiol, dehydroepiandrosterón a jeho sulfát, rastový hormón a izulínu podobný rastový faktor (IGF). Fyzické zmeny spôsobené starnutím boli fyziologické, ale sú dôkazy, že niektoré zmeny súvisia s poklesom hormónov. Autori vyšetrili 403 samostatne žijúcich mužov a zistili pozitívne nezávislé spojenie s T a svalovou silou a hustotou kostnej masy. Sérový T bol negatívne spojený s objemom tuky. Výsledky z tejto štúdie, ale aj iných poukazujú na to, že udržanie dobrej fyzickej a funkčnej schopnosti a kvality života závisí od hladiny T, estradiolu a DHEA.

Literatúra

1. **Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J.** Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Chem.* 2008, 54(7): 1110–1112.
2. **Khaw K, Dowsett M, Folkard E, Bingham S, Wareham N, Luben R, Welch A, Day N.** Endogenous Testosterone and Mortality Due to All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer in Men European Prospective Investigation Into Cancer in Norfolk (EPIC- Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation* 2007; 116: 2694–2701.
3. **Webb CM, Adamson DL, de Zeigler D, Collins P.** Effect of acute testosterone on myocardial ischemia in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 1,83(3): 437–439.
4. **Webb CM, McNeill JG, Hayward CS, de Zeigler D, Collins P.** Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. *Circulation* 1999; 100(16): 1690–1696.
5. **Malkin CJ, Jones TH, Channer KS.** Testosterone in chronic heart failure. *Urology* 2008; 72(6): 1240–1245.
6. **Jankowska EA, Biel B, Majda J, Szklarska A, Lopuszanska M, Medras M, Anker SD, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Ponikowski P.** Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival. *Circulation* 2007; 115(21): 548.
7. **Tivesten A, Mellström D, Jutberger H, Fagerberg B, Lernfelt B, Orwoll E, Karlsson MK, Ljunggren O, Ohlsson C.** Low serum testosterone and high serum estradiol associate with lower extremity peripheral arterial disease in elderly men. The MrOS Study in Sweden. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(11): 1077–1079.
8. **Jones RD, Nettleship JE, Kapoor D, Jones HT, Channer KS.** Testosterone and atherosclerosis in aging men: purported association and clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5(3): 141–154.
9. **Barrett-Connor E.** Lower endogenous androgen levels and dyslipidemia in men with non insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1992; 117: 807–811.
10. **Haffner SM.** Sex hormones, obesity, fat distribution, type 2 diabetes and insulin resistance: epidemiological and clinical correlation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(Suppl 2): 56–58.
11. **Simon D, Preziosi P, Barrett-Connor E, Roger M, Saint-Paul M, Hahoul K, Papoz L.** Interrelation between plasma testosterone and plasma insulin in healthy adult men: the Telecom Study. *Diabetologia* 1992; 35: 173–177.
12. **Kapoor D, Malkin CJ, Channer KS, Jones TH.** Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin. Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 239–250.
13. **Kapoor D, Channer KS, Jones TH.** Rosiglitazone increases bioactive testosterone and reduces waist circumference in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Diab VascDis Res* 2008; 5: 135–137.
14. **Fillo J, Breza J, Fillová M, Vachulova A, Dukát A, Krahulec B, Breza J.** Occurrence of ED, TDS and MS in patients with BMI over 30, or abdominal obesity. *European Urology* 2008; 3(10): 34.
15. **Cífková R, Škodová Z.** Dlouhodobé trendy hlavních rizikových faktorů kardiiovaskulárných onemocnění v české populaci. *Čas Lek čes* 2004; 143: 219–226.
16. **Stárka L.** Hormóny a stárnoucí muž. *Postgraduální medicína* 2008; 10(4): 446–454.
17. **Miner MM, Seftel AD.** Testosterone and ageing: what have we learned since the Institute of Medicine report and what lies ahead? *Int J Clin Pract* 2007; 61(4): 622–632.
18. **Beld AW, Lamberts SW.** The male climacterium: clinical signs and symptoms of a changing endocrine environment. *Prostate Suppl* 2000; 10: 2–8.

VENOGENNÍ EREKILNÍ DYSFUNKCE VENOGENOUS ERECTILE DYSFUNCTION

Chocholátý M.

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Summary

Veno-occlusive dysfunction is a vascular factor leading to impotence. Medical evaluation consisting of history, doppler sonography after administration of the vasoactive agent and cavernosography. There are several surgical treatment possibilities. Author presents the effectiveness of deep dorsal vein embolization with 96% of ethanol in treatment of venogenic erectile dysfunction.

Úvod

Porucha venookluzivního mechanismu je příčinou erektilní dysfunkce (ED) u 20–54% mužů s ED. Přibližně 10% mužů nedosáhne dostatečnou erekci ani po aplikaci vazoaktivních látek. Pro poruchu venookluzivního mechanismu je typická krátkotrvající erekce s rychlou detumescencí nebo pouze přítomnost tumescence, dále neschopnost získat nebo udržet erekci po aplikaci vazoaktivních látek. Mezi patofyziologické příčiny venogenní ED patří: degenerativní změny tunica albuginea, strukturální změny ve fibroelastických komponentech trabekul, nedostatečná relaxace hladkých svalů trabekul. Následkem těchto změn je nedostatečná dilatace sinusoidálního systému a komprese subtunickální žilní pleteně. Dalšími příčinami může být abnormální, vrozená, získaná nebo iatrogenní drenáž kavernózních těles přes aberantní ektopické žíly.

Diagnostika

Venogenní erektilní dysfunkce diagnostikujeme dopplerovským ultrazvukovým vyšetřením penisu po aplikaci vazoaktivní látky (alprostadil), dále kavernózografií a kavernózometrií. Aplikace alprostadilu v dávce 10 µg by měla navodit úplnou erekci do 10–15 minut. Když plná erekce vydrží déle než 30 minut, je vaskulogenní impotence vyloučena. Kvalitu erekce hodnotíme palpací a měřením úhlu erekce (úhel mezi osí penisu a vertikálou u nemocného ve stoje). Při dopplerovském vyšetření penisu měříme průměr a cavernosa před a po aplikaci vazoaktivní látky. Při dobrém arteriálním přítoku by měla být vidět pulzace a cavernosa, její průměr by měl být větší než 1 mm a alespoň o 75% větší než před aplikací. Maximální systolický přítok nad 25 cm/s vylučuje významné poškození arteriální cirkulace, pro venózní nedostatečnost je typický diastolický tok nad 5 cm/s a RI (resistive index) pod 0,8. Kavernózometrii i kavernózografií provádíme po aplikaci vazoaktivní látky. Při kavernózometrii hodnotíme přítok potřebný k dosažení a udržení plné erekce, udržovací index a relativní pokles intrakavernózního tlaku po zastavení perfuze kavernózních těles. Normální hodnota přítoku potřebného na udržení erekce je pod 5 ml/min.

Exponenciální pokles hodnot tlaku o více než polovinu do jedné minuty po zastavení infuze a redukce tlaku o více než 50 mm Hg v průběhu 30 s indikuje vážnou poruchu venookluzivního mechanismu. Přesné místo venózního úniku z kavernózních těles zjišťujeme kavernózografií.

Terapie

I když v posledních letech ztratilo chirurgické řešení předchozí důležitost v řešení nemocných s venogenní erektilní dysfunkcí, není ji možné přehlédnout a má jednoznačný význam zejména u nemocných nereagujících adekvátně na vazoaktivní látky. Základním cílem všech chirurgickým metod je zvýšení rezistence venózního systému. Venogenní erektilní dysfunkci můžeme řešit sklerotizací vena dorsalis penis profunda, podvázáním vén penisu, podvázáním crus penis, arterializací venózního řečiště, vakuovou pumpou nebo implantací penilní protézy. Na našem pracovišti jsme provedli v letech 2005–2009 sklerotizaci hluboké dorzální žíly penisu 96% etanolem u 15 nemocných s venogenní erektilní dysfunkcí. Průměrný věk byl 36 let (21–61). V lokální anestezii jsme vypreparovali v. dorsalis penis profunda. Po zavedení kanyly jsme aplikovali 6,5 ml (2,5–10) 96% etanolu. Eretilní funkce byla ohodnocena IIEF-5 dotazníkem, který nemocní vyplnili před léčbou a dále první, šestí a dvanáctý měsíc po sklerotizaci. Průměrná hodnota IIEF-5 byla 9,5, 17,5, 15,6 a 15,4 před a první, šestí a dvanáctý měsíc po sklerotizaci. Zjistili jsme statisticky signifikantní nárůst skóre IIEF-5 po prvním, šestém a dvanáctém měsíci v porovnání s IIEF-5 před výkonem ($p < 0,003$), avšak i signifikantní pokles IIEF-5 ve dvanáctém měsíci v porovnání s prvním měsícem po sklerotizaci ($p < 0,01$). Dvanáct (80%) a osm (53,5%) pacientů bylo spokojených s výsledkem sklerotizace první a dvanáctý měsíc po výkonu.

Závěr

Inkompetence venookluzivního mechanismu se významnou měrou podílí na erektilní dysfunkci u mužů. Základem diagnostiky je anamnéza, dopplerovské vyšetření penisu po aplikaci vazoaktivní látky, kavernózografie a kavernózometrie. S léčebných modalit se zdá nejvýhodnější sklerotizace v. dorsalis penis profunda pro její jednoduchost a bezpečnost.

OPRAVDU EXISTUJÍ NON-RESPONDÉŘI LÉČBY INHIBITORY PDE5?

NON-RESPONDERS TO THE ORAL PDE5 INHIBITORS TREATMENT – DO THEY REALLY EXIST?

Zámečník L.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Summary

Author summarizes the possible causes of treatment failure in erectile dysfunction treatment with PDE5 inhibitors and describes schedule of treatment for erectile dysfunction in complicated cases – i.e. patients who do not respond to basic treatments (inhibitors of PDE5) or in special cases (pelvic surgery and injuries, diabetes and spinal injury).

Díky intenzivnímu výzkumu, který přináší nové účinné a dostatečně léky, je v současné době k dispozici řada účinných metod léčby erektilní dysfunkce (ED), takže uspokojivého sexuálního života může (a také páru) lze dosáhnout ve více než 95 % případů.

Efekt moderní léčby ED první linie – tedy inhibitorů enzymu fosfodiesterázy 5 (iPDE5) – lze obecně na základě shrnutí klinických studií sledovat asi u 70–80 % všech pacientů s těmito obtížemi. I když u specifických skupin pacientů (diabetici, pacienti po operacích v malé pánvi, po radioterapii aj.) je výrazně nižší. Z uvedeného plyne, že asi jedna třetina mužů s ED nemá či by neměla z léčby iPDE5 užitek. Za **selhání léčby** (pokud vycházíme z definice erektilní dysfunkce) považujeme tedy vše, co nevede k erekci penisu dostatečné k uskutečnění pohlavního styku. Před stanovením jakýchkoliv dalších (invazivních) postupů je důležité vědět, proč a za jakých okolností tyto léky selhaly.

Příčin může být několik: 1. pacientovi nevyhovuje nedostatečná erekce – rigidita penisu; 2. dobrá rigidita, ale lék má výrazné vedlejší účinky a 3. dobrý efekt na rigiditu penisu, absence nežádoucích účinků, ale přesto nespokojenost s léčbou ze strany pacienta či partnerky (nutnost užívání tablet, nevhovující farmakologický profil léku a v neposlední řadě také interpersonální vztahy páru).

Faktory vedoucí k selhání léčby mohou být na straně:

- léku (různě vysoká účinnost, a to i u různých subpopulací pacientů, nežádoucí účinky),
- lékaře (nebyly podány dostatečné informace, nebylo zvoleno vhodné dávkování, byla primárně určena špatná diagnóza, selhání „follow-up“ ze strany lékaře),
- pacienta či celého páru (nerealistická očekávání, netrpělivost, neochota k dlouhodobé léčbě, jiné psychické obtíže).

Je vhodné pacienta poučit i možných interakcích s jídlem, alkoholem a jinými chronicky užívanými léky (nitráty). Hatzimouratidis et al. shrnuli tato pravidla pod akronymem **FAST**:

- **F – follow up** – dlouhodobé sledování pacienta i po předpisu medikace (ED je chronické onemocnění!),
- **A – adjustment of time of administration** – změna načasování užití léku – delší prodleva od užití medikace do pokusu o koitus (např. u tadalafilu),
- **S – sexual stimulation** – sexuální stimulace penisu po užití léku – velmi důležité upozornění, mnohdy pacienti zapominají, že jen po stimulaci penisu léky opravdu fungují,
- **T – titration** – titrace dávky (možnost zvýšení do maximální dávky).

Zásadní pro dokonalou léčbu je titrace maximální tolerované a doporučované dávky. Doporučuje se vždy 4–5 pokusů s užitím maximální dávky, event. předepsání jiného iPDE5 s opět čtyřmi pokusy s maximální dávkou.

U různých skupin pacientů s ED může léčba iPDE5 selhat a je třeba vědět, proč tomu tak je a jakou možnou vhodnou léčbu lze pacientovi nabídnout.

Možnosti medikamentózní léčby non-responderů:

Kromě výše uvedených pravidel se doporučuje také:

- záměna za jiný druh iPDE5,
- intrakavernózní injekce vazoaktivní látky (ICI) – v monoterapii,
- kombinovaná terapie ICI (papaverin, alprostadil, phentolamin),
- alprostadil intrauretrálně (MUSE – medicated urethral system for erection),
- kombinace ICI s iPDE5,
- kombinace iPDE5 se suplementací testosteronu u mužů s hypogonadismem (primární či „late onset hypogonadism“),
- kombinace iPDE5 s ostatními nemedikamentózními léčebnými modalitami (např. podtlakový erektor apod.).

Velmi nadějným se u non-responderů (s různými komorbidity) jeví účinné a bezpečné denní podávání tadalafilu v dávkách 5 a 10 mg.

Dále je ve sdělení probírána léčba erektilní dysfunkce u non-responderů léčby iPDE5 u specifických skupin pacientů: po pánevních operacích a traumatech, u diabetiků a pacientů s míšní lézí.

Závěr

Erektilní dysfunkce patří mezi poruchy, které významně poznamenávají kvalitu pacientova života. Přesun k opravdu účinné léčbě přinesla až medikamentózní léčba konce 20. století. Přes veškerou snahu o co nejjednodušší terapii jsou však skupiny pacientů, jejichž základní onemocnění brání použít základní schémata léčby. Pokud ale pochopíme patofyziologii a možnosti ovlivnění erektilní dysfunkce, byť kombinovanou terapií, máme možnost uspokojivého efektu, a tedy i sexuálního života pacienta ve více než 95 % případů.

ZÁCHOVNÉ VÝKONY PŘI TUMORU VARLETE

TESTIS-SPARING SURGERY FOR TESTICULAR TUMOURS

Šturcová Kaliská V., Hanek P., Schmidt M.,
Rejchrt M., Jarolím L., Babjuk M.

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Summary

Testicular cancer represents between 1% and 1.5% of male neoplasms and 5% of urological tumours in general. There has been significant increase of its incidence during last 40 years, with reference to individual countries. However, testicular tumours show excellent cure rates. The main factors contributing to this are: careful staging at the time of diagnosis; adequate early treatment based on chemotherapeutic combinations, with or without radiotherapy and surgery; and very strict follow-up and salvage therapies. Radical orchiectomy is the standard treatment for testis tumours. Testis-sparing surgery has recently been proposed as an alternative option in selected cases.

According to the 2010 EAU Guidelines testis-sparing surgery can be attempted in special cases with all the necessary precautions. In synchronous bilateral testicular tumours, metachronous contralateral tumours, or in a tumour in a solitary testis with normal pre-operative testosterone levels. Organ preserving surgery can be performed when the tumour volume is less than 30% of the testicular volume and surgical rules are respected.

The aim of our study was to assess testis-sparing surgery for testicular tumours in adult patients with solitary testes as well as in selected patients with healthy contralateral testes.

Úvod

Nádory varlete představují 1–1,5% maligních nádorů u mužů a 5% všech urologických nádorů. V roce 2007 byla v České republice incidence 7,9 : 100 000 mužů a mortalita 0,8 : 100 000 mužů. Závažným faktorem těchto malignit je, že ve věku 15–35 let představují nejčastější malignitu u mužské populace. V posledních dekádách incidence tohoto onemocnění stoupá, nicméně díky velmi dobré chemo- a radiosenzitivitě nádorů a také pečlivému sledování pacientů mortalita pozvolna klesá. V současné době jsme schopni úspěšně vyléčit kolem 95% pacientů.

Důležité informace týkající se jak výskytu těchto nádorů u mladých mužů, tak potřeby pravidelného samovyšetřování varlat, se postupně dostávají i cestou médií do povědomí veřejnosti. To může v budoucnu umožnit dřívější záchyt onemocnění a také zvýšit šanci pacientů na vyléčení. Záchyt lokalizovaných menších nádorů zase může vést k častější volbě zachovných výkonů, které dnes mnozí autoři považují za sporné.

Guidelines EAU 2010 – varle šetřící operace

Podle Guidelines EAU 2010 je možné provést šetřící výkon u tumoru zaujímajícího méně než 30% objemu varlete u synchronně nebo metachronně se vyskytujícího tumoru kontralaterálního varlete nebo v případě solitárního varlete s normální předoperační hladinou testosteronu. V případě současné přítomnosti TIN je nutná adjuvantní radioterapie varlete s dávkou 20 Gy.

Radikální orchiektomie a varle šetřící operace

Každý pacient, který přichází s nejasnými potížemi v oblasti skrota nebo s hmatným útvarem na varleti, podstupuje ultrazvukové vyšetření varlat. Senzitivita ultrazvukového vyšetření varlete je téměř 100% a ultrazvuk také hraje významnou roli při detekci, zda je útvar intra- nebo extratestikulární. Při podezření na testikulární tumor je pacient akutně indikován k inguinální exploraci varlete – v ideálním případě do 24–48 hodin.

Před operací nabíráme krev na vyšetření tumorových markerů: α -fetoprotein (AFP), lidský choriogonadotropin (β -HCG) a laktátovou dehydrogenázu (LDH), markery poté zkontrolujeme za 7 dní (poločas AFP v séru je 5–7 dní, β -HCG 2–3 dny). V případě, že je to na pracovišti možné, je vhodné doplnit kryoprezervaci spermatu.

Operaci provádíme z tříselného řezu, kde izolujeme semenný provazec bez předchozí manipulace s varletem k zabránění diseminace nádoru. Při podezření na nádor varlete nikdy nevolíme skrotální přístup, abychom se vyhnuli interferenci s povrchovou lymfatickou drenáží skrota, směřující pak do inguinálních uzlin.

Po zasvorkování semenného provazce v úrovni vnitřního inguinálního prstence varle uvolníme ze skrota a luxujeme do rány. Podle velikosti nálezu se odstraní varle se semenným provazcem, nebo se provede zachovný výkon.

Při zachovném výkonu po otevření tunica albuginea odstraníme tumor s bezpečným lemem a z tkáně varlete odebereme biopsii. Dle výsledku peroperační histologie se můžeme rozhodnout k radikální orchiektomii či ponechání varlete. Po sutuře tunica albuginea varle ve správné poloze vrátíme do skrota a uzavřeme operační ránu.

Vlastní soubor

Metody: Retrospektivní studie hodnotí zachovné výkony pro tumor varlete u osmi pacientů, kteří byli operováni v letech 2002–2010.

Výsledky: Diagnóza byla zpřesněna ultrazvukovým vyšetřením, léze byly hypoechogenní a dobře ohraničené. Během revize z tříselného přístupu byl provazec uzavřen cévní svorkou, varle bylo uloženo v roušce mimo operační ránu. Menší ložiska, která nebylo možné spolehlivě palpačně identifikovat, jsme detekovali s použitím peroperační sonografie. Průměrný věk nemocných byl 33,5 roku (24–51 let). Průměrná velikost tumorů byla 11,1 mm (8–15 mm). V sedmi případech šlo o solitární ložisko, jeden z pacientů měl těsně u sebe dvě ložiska – 13

a 6 mm. Definitivní histologie potvrdila 6× seminom, 1× epidermoidní cystu a 1× leydigeom, u všech preparátů byly chirurgické okraje negativní. Ani v jednom z preparátů nebyl zachycen TIN. U tří nemocných byl záchovný výkon prováděn na solitárním varleti po předchozí radikální orchiektomii pro tumor. U jednoho z nich byla původní i následná diagnóza seminom, u jednoho původně embryonální karcinom a následně seminom. Jeden pacient byl po léčbě pro maligní embryom varlete a následně odstraněn leydigeom. Nádorové markery byly u všech nemocných v normě a následný staging (RTG plic, CT retroperitonea, PET CT) potvrdil lokalizované onemocnění. Pacienti s potvrzeným tumorem jsou sledováni průměrně 26,8 měsíců (6–89 měsíců). USG vyšetření varlete a odběr markerů absolvují každé 3 měsíce, PET CT po 6 až 12 měsících. Lokální recidiva si u jednoho z pacientů vyžádala radikální odstranění solitárního varlete 66 měsíců od záchovného výkonu.

Závěr

U pečlivě vybraných nemocných jsou výkony šetřící varle alternativou k radikální orchiektomii. Nutností je následná trvalá přísná dispenzarizace.

ROLE SEXUOLOGA PŘI DIAGNOSTICE A LÉČBĚ EREKILNÍCH DYSFUNKCÍ SEXOLOGIST'S ROLE DURING DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION

Weiss P.

Sexuologický ústav 1. LF UK a VFN, Praha

Summary

The lecture aims at sexologist's role in a complex view of diagnostics and treatment of erectile dysfunction.

Sexuologie je interdisciplinární obor, který spojuje a aplikuje poznatky věd o člověku v oblasti sexuálního chování a prožívání. Právě v tom, že je schopna v pohledu na pacienta zahrnout komplexní přístup, který integruje aspekty sociologické, psychologické i somatické, je její hlavní specifikum. Platí to samozřejmě i v oblasti diagnostiky a terapie erektilních dysfunkcí. S omezeními plynoucími ze své úzké specializace by přitom měli počítat odborníci všech lékařských oborů, kteří si tuto determinaci přitom nemusí vždy nutně uvědomovat. Svědčí o tom například i výzkum Seagravese z roku 1981, který konstatoval, že u pacientů s erektilní dysfunkcí (ED), kteří navštívili urologii jako svou první volbu, byla diagnostikována v téměř všech případech organická, u pacientů, kteří vyhledali nejdříve psychiatrii, psychogenní příčina potíží. Podíl psychogenních a organických příčin ED se přitom bude lišit pravděpodobně především podle věku, v němž se problémy vyskytují, podle partnerské a celkové životní situace, podle zdravotního stavu apod. Sdělení bude zaměřeno i na výsledky výzkumů týkajících se zastoupení jednotlivých lékařských specializací v terapii ED v České republice.

SEKCE II. – INKONTINENCE

pondělí 10. ledna 2011 (8.00 – 11.00)

INKONTINENCE MOČI DLE GUIDELINES URINARY INCONTINENCE ACCORDING TO EAU GUIDELINES

Sobotka R., Hanuš T.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Summary

The lecture summarizes EUA Guidelines for urinary incontinence in males, females and elderly patients.

Močová inkontinence je nevědomý, vůlí neovladatelný únik moči, který způsobuje hygienický, sociální a zdravotní problém. Jsou velké rozdíly v odhadované prevalenci inkontinence moči. Alespoň jedenkrát za rok trpí únikem moče 5–69% žen a 1–39% mužů. Těhotenství a vaginální porod jsou významné rizikové faktory inkontinence moči u žen, jejichž význam klesá s narůstajícím věkem. Diabetes mellitus a obezita jsou dalšími rizikovými faktory. Mezi rizikové faktory inkontinence u mužů patří zvyšující se věk, symptomy dolních cest močových (LUTS), infekce, zhoršení kognitivních funkcí, neurologické poruchy a stav po operaci prostaty.

EAU guidelines člení inkontinenci moče podle postižených skupin osob na tři skupiny.

Inkontinence moči u mužů

Účelem vstupního vyšetření u mužů trpících únikem moči je rozčlenit muže na nekomplikovanou a komplikovanou skupinu. Mezi komplikující faktory patří přítomnost některého z následujících příznaků nebo faktorů: bolest, hematurie, opakované močové infekce, selhání chirurgické léčby pro inkontinenci, úplná inkontinence, příznaky dysfunkce močení a stav po radioterapii malé pánve.

Pacienti, kteří nemají žádný z výše uvedených příznaků, jsou pak na základě základního vyšetření dále stratifikováni na skupinu s terminálním dribblingem, skupinu s OAB symptomy, skupinu stresové inkontinence moče a na pacienty se smíšenou inkontinencí, nejčastěji po operaci prostaty. Mezi základní vyšetřovací metody patří fyzikální vyšetření a objektivizace úniku moči (pad test), pitná a mikční karta, stanovení kvality života, postmikční reziduum, vyšetření tonusu svalů pánevního dna a kultivace moče.

Tito nekomplikovaní pacienti by měli být nejprve léčeni konzervativně, a to doporučeními vedoucími ke změně životního stylu, provádění časované mikce a posilování svalů pánevního dna, zejména pro pacienty se stresovým typem inkontinence. Pacienti, jež mají symptomy OAB, mohou být léčeni anticholinergiky, v případě průkazu obstrukce vývodných cest močových se přidávají alfa1 blokery. Pacienti s komplikujícími příznaky musí být dovyšetřeni (cytologie, CSK, RTG zobrazovací metody, UDN a EMG svěrače) s cílem vyloučit jinou příčinu inkontinence moči. Výsledkem dovyšetření jsou tři skupiny pacientů: s inkontinencí moči na podkladě sfinkterovém, detruzorovém a s píštělí.

Chirurgická léčba pro pacienty s inkontinencí moči po RAPE se zahajuje po 6–12 měsících neúspěšné konzervativní léčby, pokud jsou v remisi onemocnění. Mezi chirurgické řešení patří: umělý svěrač (AMS 800) pro pacienty se střední až silnější inkontinencí s úspěšností 59–90%. Mužské páskové operace jsou vyhrazeny pro mírnou až střední inkontinenci s úspěšností nejméně 58%. Bulking agents jsou méně vhodnou variantou, která nedosahuje úspěšnosti ani 50% s deteriorací v čase. Pacientům s refrakterním hyperaktivním detruzorem může být v indikovaných případech nabídnuta možnost augmentace měchýře, implantace neuromodulátoru či dočasný efekt aplikace botulotoxinu do detruzoru, která je však stále off-label terapií.

Inkontinence moči u žen

Opět se rozlišuje skupina inkontinence s a bez komplikujících faktorů. Mezi komplikující faktory patří: bolest, hematurie, recidivující infekce močových cest, dysfunkce močení, neúspěšná předchozí chirurgická léčba, radioterapie oblasti pánve, předchozí operace v oblasti pánve a suspektní píštěl. Pacientky opět musí podstoupit dovyšetření (panendoskopie, RTG zobrazovací metody, UDN). Pacientky bez komplikujících faktorů jsou rozčleněny na skupiny stresové, urgentní a smíšené inkontinence moči. Mezi rutinní vyšetření patří kromě dotazníků a objektivizace úniku moči (pad test), vyšetření břicha, pánve a perinea, stresový test, kultivace moči, postmikční reziduum, vyloučení prolapsu a urogenitální atrofie a vyšetření volní schopnosti kontrakce svalů dna pánevního. Na základě tohoto vyšetření jsou pak stratifikovány do tří skupin: stresový, urgentní a smíšený typ inkontinence. Mezi metodu volby v léčbě inkontinence moči patří vždy na prvním místě doporučení vedoucí ke změně životního stylu, časovaná mikce a trénink močového měchýře, posilování svalů dna pánevního nejlépe s dozorem a používání konusů u stresové inkontinence s možností využití elektrostimulace pro všechny druhy inkontinence. Pro pacientky s příznaky OAB patří do základní úrovně léčby použití anticholinergik a u pacientek se stresovou inkontinencí moči je možné zvážit duloxetin. Estrogeny samotné či v kombinaci s progestiny mají jen malý efekt v léčbě stresové inkontinence. Estrogenní léčba má efekt na zmírnění symptomů OAB, topická léčba by se měla preferovat. Desmopresin signifikantně zlepšuje frekvenci nočního močení a QoL u pacientů s inkontinencí moči, je třeba brát v úvahu riziko hyponatrémie. Pacientky neodpovídající na základní úroveň léčby či indikované k chirurgické léčbě inkontinence by měly absolvovat urodynamické vyšetření. U pacientek s refrakterním hyperaktivním detruzorem připadá v úvahu neuromodulace, augmentace měchýře či aplikace botulotoxinu do detruzoru s dočasným efektem. Mezi metody chirurgického řešení stresové inkontinence patří zejména slingové operace (TOT a TVT), které jsou stejně efektivní jako kol-

posuspenze, ovšem s kratším operačním časem a menší mírou komplikací ve smyslu dysfunkce močení a rizika vzniku prolapsů. Přední poševní plastika by se jako samostatný výkon pro stresovou inkontinenci moči neměla provádět, má vyšší míru selhání s deteriorací v čase na rozdíl od slingových operací. Bulking agents mají výrazně nižší účinek ve srovnání s konvenčními metodami, navíc s nutností reoperací k udržení účinku léčby.

Inkontinence moči ve stáří

U pacientů s inkontinencí moči v pokročilém věku je třeba kromě určení komplikujících faktorů v rámci primárního vyšetření stanovit též kvalitu kognitivních funkcí, mobilitu pacienta, vůli se léčit, důsledně odebrat farmakologickou anamnézu vzhledem k častějšímu užívání psychiatrické terapie a diuretik, určit kvalitu a frekvenci stolice, v indikovaných případech provést neurologické vyšetření. Při rozhovoru zjistit motivaci se léčit. Nedílnou součástí vyšetření je vyplnění dotazníků, pitné a mikční karty, objektivizace úniku moči (pad test), vyšetření břicha, pánve a perinea, stresový test, kultivace moči, postmikční reziduum, vyloučení prolapsu a urogenitální atrofie a vyšetření volní schopnosti kontrakce svalů dna pánevního. Na základě tohoto vyšetření se stanoví typ inkontinence (stresový, urgentní) a stanoví se postmikční reziduum. Maximum léčby je vedeno konzervativním způsobem, zvláště u urgentní inkontinence, jen v případech selhání konzervativní léčby u pacientů s těžkými příznaky stresové inkontinence moči omezujícími jejich kvalitu života i přes kvalitní edukaci stran užívání vhodných inkontinentních pomůcek, se volí některá z metod nejméně invazivních chirurgických zákroků.

INKONTINENCE MOČI U DĚTÍ **URINARY INCONTINENCE IN CHILDREN**

Dítě Z.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Summary

Urinary incontinence (UI) is a common problem of primary care. Correct investigation with preference to noninvasive methods give basis for proper and complex treatment. The goal is the restoration of continence and preservation of renal function as well. We review our experience with evaluation and treatment of paediatric incontinence.

Hodnocení inkontinence moči je v dětském věku obtížné zejména do pátého roku věku, tedy v období, kdy probíhá maturace mikčního reflexu. Primární inkontinence je většinou způsobená opožděným dozráváním regulační funkce CNS. Sekundární inkontinence vzniklá nově po alespoň šestiměsíčním údobí bez úniků, předznamenává většinou složitější dysfunkci, často s neurologickým korelátem. Zvláštní kapitolu tvoří inkontinence spojené s anatomickou anomálií (exstrofie, ektopický močovod atd.).

Etiopatogeneze inkontinence v dětském věku

1. Dysfunkce dolních močových cest (DDMC)
 - neurogenní,
 - nonneurogenní.
 2. Anatomické příčiny
 - ureterická inkontinence,
 - exstrofie močového měchýře.
 3. Chlopeč zadní uretry (jak morfológická, tak funkční porucha)
- Mezi dalšími příčinami dětské inkontinence jsou zejména:
1. sexuální násilí,
 2. psychopatologické mechanismy,
 3. chronická obštipace – dysfunkční eliminační syndrom (DES),
 4. vulvovaginální reflux,
 5. chybný pitný a mikční režim.

Nejčastější formou inkontinence jsou v dětském věku noční úniky moči. Primární noční enurézou trpí 15 % dětí ve věku pěti let a do dospělosti přetrvává u 0,5–1 % pacientů. Denní inkontinence signalizuje většinou závažnější formu dysfunkce, zejména je-li spojená s recidivující infekcí močových cest a opakovaným klinicky významným postmikčním reziduem.

Inkontinence způsobuje problémy hygienické a ekonomické. Pacientova ohrožuje také sociální deprivace. Musíme si být vědomi i rizika postižení horních močových cest u inkontinence s dysfunkcí způsobenou neurologickým postižením.

Inkontinence moči v dětském věku je charakterizována – na rozdíl od dospělých pacientů – naprostou převahou urgentní složky v souvislosti s hyperaktiv-

ním močovým měchýřem. Stressová inkontinence je v dětském věku vzácným onemocněním zejména u neurologicky normálních dětí. Vidáme ji u funkční insuficience zevního svěrače (myelodysplazie) nebo méně často u některých forem anatomické insuficience (epispadie uretry).

Mezi méně časté formy úniku moči patří také giggle inkontinence a inkontinence při vaginálním refluxu.

Diagnostika

Děti by měly přicházet do urologické ambulance se základním vyšetřením od dětského lékaře v místě bydliště. V některých případech již absolvovaly pokus o konzervativní léčbu inkontinence.

U nekomplikovaných forem inkontinence v předškolním věku jsou preferovány **neinvazivní diagnostické metody**. Invazivní vyšetření jsou indikována u dětí s anamnézou opakované infekce močových cest (IMC), zejména po akutní pyelonefritidě, u dětí se známkami postižení horních močových cest (HMC) a u dětí s torpidní inkontinencí.

Vyšetřovací metody

1. anamnéza, pitná a mikční karta, vážení plen,
2. fyzikální vyšetření, laboratorní vyšetření,
3. UZ ledvin, močového měchýře, reziduum,
4. UFM + EMG,
5. MCUG,
6. (video)urodynamické vyšetření, Leak-point pressure, Stress-test,
7. izotopové vyšetření,
8. endoskopie, kalibrace močové trubice,
9. neurologické vyšetření, EEG, NMR, CT.

Léčba

Cílem léčby je nejenom ovlivnění inkontinence moči, ale zejména včasný záchyt dysfunkcí s rizikem poškození horních močových cest a jejich účinná léčba. Stejně jako u diagnostiky i v léčbě převažují v současnosti **konzervativní metody**.

Uroterapie – neoperační, nefarmakologické léčebné metody používané k léčbě dysfunkcí dolních močových cest (Sillen, 2005)

1. **Režimová opatření, alarmy, bladder manager, balneoterapie.** Základem léčby všech dysfunkcí dolních močových cest je úprava pitného a mikčního režimu, nácvik správného močení a nastavení dietických opatření k prevenci vzniku chronické obstrukce.

Alarmy patří i v současnosti k nejúčinnějším metodám, zejména v léčbě monosymptomatické primární enurézy. Balneoterapie má své místo jako léčebná metoda zejména u dětí s reflektorickou dyskoordinací mikce.

2. **Biofeedback (BFB), rehabilitace pánevního dna.** BFB provádíme u dětí s asynchronní aktivitou či poruchou relaxace zevního sfinkteru – s reflektorickými formami inkontinence. Nácvik probíhá ambulantně či za hospitalizace, následuje 3–6měsíční nácvik v domácích podmínkách.

3. **Farmakoterapie – parasimpatolytika, spazmolytika, deriváty antidiuretického hormonu, alfa-sympatolytika**

4. **Intermitentní katetrizace** je používána jako doplněk spontánní mikce, nebo ji úplně nahrazuje. Umožňuje nám u pacientů, u kterých byly zaznamenány vedlejší účinky perorální spazmolytické léčby, podávat tuto medikaci intravezikálně v dávkovacích schématech, která platí pro perorální léčbu.

5. **Evakuace stolice, defekační režim**

6. **Operační léčba.** Rozsáhlé rekonstrukční operace (augmentace močového měchýře) jsou ve většině případů zejména u neurogenní inkontinence nahrazovány endoskopickou instilací Botulotoxinu do stěny močového měchýře, u těžké detruzorosfinkterické dyssynergie i intrasfinktericky. Také v léčbě inkompetentní uretry se uplatňují stále více metody miniinvazivní chirurgie (instilace Dx/Ha, polytef atd.).

Dispenzarizace

Nedílnou součástí péče, zejména u dětí s komplexními formami inkontinence spojenými s neurologickým onemocněním je pravidelná dispenzarizace u vědomí rizika negativního zvratu dysfunkce. Na dispenzarizaci se podílí ve většině případů dětský urolog s pediatrem, neurologem, eventuálně i dětským psychiatrem. Intervaly kontrol se pohybují podle stavu pacienta a vývoje dysfunkce nejčastěji mezi třemi měsíci a jedním rokem. U dlouhodobě stabilizovaných pacientů jsou návštěvy plánovány až ve tříletých intervalech.

Závěr

V současnosti jsou v diagnostice a léčbě všech forem inkontinence absolutně preferovány **neinvazivní metody**. I komplexní formy inkontinence moči jsou dnes vyléčeny či zásadně zlepšeny na sociálně akceptovatelnou míru až u 90–95 % dětí.

URGENTNÍ INKONTINENCE URGE INCONTINENCE

Zachoval R.

Urologické oddělení, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Summary

Symptoms of overactive bladder occurs in 10–12% of population. Urge incontinence is the most bothering symptom influencing significantly quality of life. New information about ethiology of overactive bladder, mechanism of action of new antimuscarinics and complexity of lower urinary tract dysfunction has been presented recently. These findings resulted in modification of diagnostic work up and therapeutic algorithms.

Úvod

Problematika urgentní inkontinence, jednoho ze symptomů hyperaktivního močového měchýře (overactive bladder – OAB) je v poslední době jedním z témat, jimž současná urologie věnuje mimořádnou pozornost. Důvodem jsou jednak výsledky epidemiologických studií, které poukazují na vysokou prevalenci v populaci, a jednak důkazy o významném negativním vlivu hyperaktivního měchýře na kvalitu života pacientů.

Definice OAB a urgentní inkontinence

Symptomy dolních močových cest můžeme podle doporučení Mezinárodní společnosti pro kontinenci (International Continence Society – ICS) schematicky rozdělit na skupinu symptomů mikčních, jímacích a postmikčních.

Mezi symptomy mikční řadíme slabý proud moči, přerušovaný proud moči, nutnost tlačení při močení, retardace startu močení a přerušované močení v konečné fázi mikce. Mezi symptomy postmikční řadíme odchod moči po ukončení mikce a pocit neúplného vyprázdnění. Jako symptomy jímací označujeme urgenci, polakisuriu, urgentní inkontinenci a nykturii. Symptomy jímací jsou označovány v současné době jako symptomy hyperaktivního měchýře. Klíčovým a subjektivně nejhůře vnímaným symptomem OAB je urgence a urgentní inkontinence. Důvodem je zejména její naprostá nepředvídatelnost. Zatímco fyziologický pocit nucení na močení přichází pozvolna, je závislý na náplni močového měchýře a lze jej volně potlačit až na desítky minut, urgence a urgentní inkontinence přichází náhle, bez závislosti na náplni močového měchýře a jen s velkými obtížemi ji lze vědomě potlačit. Pacienti se při urgenci snaží okamžitě vyhledat toaletu. V opačném případě se pocit nucení na močení rychle stupňuje a může vést až k urgentní inkontinenci. Termín mokrá hyperaktivní měchýř („wett OAB“) označuje případy, kdy je urgentní inkontinence součástí symptomů OAB, naopak termín suchý hyperaktivní měchýř („dry OAB“) užíváme, pokud urgentní inkontinence v komplexu symptomů OAB chybí.

Epidemiologie OAB a ostatních symptomů DCM

Nejreprezentativnější epidemiologickou studií zaměřenou na symptomy DCM byla studie EPIC, která byla publikována v roce 2006. Nejzajímavějším zjištěním této studie je fakt, že prevalence jímacích symptomů byla signifikantně vyšší (muži 51,3%, ženy 59,2%), než prevalence mikčních (muži 25,7%, ženy 19,5%) a postmikčních symptomů (muži 16,9%, ženy 14,2%). Není tedy pravda, že by muži trpěli pouze mikčními symptomy DCM. Naopak ze studie EPIC vyplývá, že nejčastěji se v mužské populaci vyskytují symptomy hyperaktivního měchýře.

Nejen v této, ale i v dalších studiích byla prokázána jednoznačná korelace prevalence symptomů DCM s narůstajícím věkem. U mužů se symptomy OAB začínají projevovat většinou později než u žen. Zatímco prevalence OAB u 40letých mužů je asi 3%, u mužů starších 75 let je již 42%.

Celková prevalence OAB v populaci je v současné době odhadována na 10–12%.

Etiopatogeneze OAB

Etiopatogeneze OAB je složitá a v mnoha ohledech ještě velmi málo prozkoumána. Podle současné teorie se na rozvoji OAB podílí zejména porucha aferentní inervace močového měchýře. Podstatnou roli však hraje i ischemie detruzoru s následnými strukturálními změnami, snížení elasticity stěny měchýře v důsledku zmožení kolagenní komponenty, parciální cholinergní denervace s následným vznikem hypersenzitivity k acetylcholinu, změny počtu a struktury receptorů atd. Tyto změny jsou někdy shrnovány pod pojem „stárnutí detruzoru“. Nelze přehlížet ani vliv poruch centrálních řídicích mechanismů ve smyslu narušení inhibiční schopnosti mozkové kůry (atrofie korových struktur s rostoucím věkem, mikroinfarkty šedé kůry atd.) Dříve se mělo za to, že symptomy OAB u mužů jsou přímým důsledkem obstrukce benigní hyperplazie prostaty (BOO). Obecně byla přijímána zjednodušující hypotéza, že močový měchýř reaguje na obstrukci („zvětšenou prostatou“) svojí hyperaktivitou. Poslední výzkumy však dokazují, že symptomy OAB u podstatné části mužů nijak etiopatogeneticky nesouvisí s BOO. Subvezikální obstrukce je totiž urodynamicky prokazatelná jen u 48–53% mužů se symptomy DCM, hyperaktivita detruzoru močového měchýře je urodynamicky prokazatelná pouze u 50% mužů s BOO a naopak hyperaktivita detruzoru je urodynamicky prokazatelná až u 43% mužů bez BOO se symptomy OAB.

Diagnostika OAB a urgentní inkontinence

Hyperaktivní měchýř je definován jako komplex symptomů, za nimiž se může skrývat i velmi závažné primární onemocnění. Diagnostika hyperaktivního měchýře se proto snaží zejména o rychlé, účelné, levné a pokud možno minimálně invazivní vyloučení možného závažného primárního onemocnění.

Základním kamenem diagnostiky symptomů OAB je anamnéza a mikční deník. Pomocí mikčního deníku můžeme velmi rychle získat přehled o frekvenci močení, funkční kapacitě močového měchýře, množství urgencí, množství epizod inkontinence, vyloučit polyurii a excesy v příjmu tekutin atd. Anamnézu lze doplnit některým ze standardizovaných dotazníků.

Za obligatorní vyšetření považujeme vyšetření moči, při němž pátráme zejména po pyurii, hematurii, bakteriurii, glykosurii a proteinurii. Samozřejmostí je lokální vyšetření zaměřující se u žen na vyloučení stresové inkontinence a sestupu pánevních orgánů, u mužů na vyloučení karcinomu prostaty.

Škálu základních vyšetření doplňuje uroflowmetrie se stanovením postmikčního rezidua, jež pomáhají zejména v orientačním stanovení závažnosti subvezikální obstrukce u mužů.

Údaje získané těmito jednoduchými, levnými a neinvazivními vyšetřeními jsou většinou dostačující k rozhodnutí o zahájení terapie první volby hyperaktivního měchýře.

Další vyšetření (urodynamické vyšetření, ambulatorní urodynamické vyšetření, elektrofyziologická vyšetření, speciální zobrazovací metody) jsou využívána v rámci komplexní diagnostiky OAB přísně individuálně.

Léčba symptomů OAB

Současný léčebný algoritmus vychází z doporučení ICS. Za léčbu první volby jsou považována režimová opatření, cvičení pánevního dna a mikční trénink. Nejrozšířenější a neefektivnější metodu léčby OAB představují anticholinergika. Podstatou jejich účinku je blokáda muskarinových receptorů. Ty jsou exprimovány jednak ve svalových buňkách detruzoru, ale poslední studie dokazují jejich vysokou denzitu i v buňkách urotelu, na aferentních nervových zakončeních, v perivezikálních parasympatických gangliích a v strukturách centrálního nervstva. Předpokládá se, že klinický účinek anticholinergik je dán především příznivým ovlivněním aferentní větve mikčního reflexu, a to na několika úrovních, naopak jen velmi zřídka je důsledkem podávání anticholinergik útlum kontraktivity detruzoru. Efektivita anticholinergik v léčbě symptomů OAB byla prokázána v řadě studií. Výskyt závažných nežádoucích účinků vedoucích k ukončení léčby je u moderních selektivních preparátů udáván kolem 2,8–5,5 %.

U žen je doporučováno kombinovat podávání anticholinergik s cvičením svalů pánevního dna, případně mikčním tréninkem.

U mužů je strategie léčby OAB přece jenom složitější. Donedávna byly u mužů všechny symptomy DCM (ať už jímací nebo mikční) schematicky považovány za důsledek subvezikální obstrukce benigním zvětšením prostaty. Proto také byla všem mužům nabízena léčba primárně zaměřená na její odstranění, resp. snížení její závažnosti. Výsledky však byly u mužů s převahou symptomů OAB vel-

kým zklamáním. Ukázalo se, že medikamentózní léčbou alfa-lytiky, která ovlivňuje dynamickou složku BOO, lze dosáhnout zlepšení jímacích symptomů jen u 35 % pacientů. Dále bylo prokázáno, že ani chirurgické odstranění BOO nevede k sanaci symptomů OAB u mužů. Až u 87 % mužů s preoperačně urodynamicky prokázanou subvezikální obstrukcí a hyperaktivitou detruzoru přetrvávají po transuretrální resekcii prostaty v dlouhodobém horizontu symptomy OAB. Dnes víme, že podstatná část symptomů OAB u starších mužů není přímým důsledkem BOO a tomu je třeba přizpůsobit algoritmus léčby. V případech, kdy stojí v popředí subjektivních stesků symptomy OAB a objektivní vyšetření neindikují přítomnost významné subvezikální obstrukce, jsou lékem volby anticholinergika. Jejich efektivita a bezpečnost byla prokázána v řadě studií a jejich použití u mužů se opírá o doporučení Evropské urologické asociace. V případech, kdy v popředí subjektivních potíží stojí symptomy OAB a objektivní vyšetření ukazují na přítomnost mírné či střední subvezikální obstrukce, doporučuje se kombinovat tradiční léčbu obstrukce (alfa-lytika, blokátory 5-alfa-reduktázy) s léčbou hyperaktivního měchýře anticholinergiky. Dle posledních výzkumů lze léčbou anticholinergiky cílenou na močový měchýř dosáhnout velmi dobrých výsledků ve smyslu zlepšení symptomů OAB, aniž bychom významně snižovali hodnoty maximálního průtoku moči nebo maximálního detruzorového tlaku. Podávání antimuskarinik v tomto případě rovněž nezvyšuje riziko nárůstu postmikčního rezidua nebo akutní retence moči. V případech, kdy je přítomna závažná subvezikální obstrukce, indikujeme většinou v první době její chirurgické odstranění. Ve druhé době pak léčíme případně přetrvávající symptomy OAB.

Závěr

Symptomy OAB se vyskytují u 10–12 % dospělé populace bez ohledu na pohlaví. Urgentní inkontinence je nejvíce obtěžujícím jímacím symptomem. Pro pacienty neznamenají většinou přímé zdravotní ohrožení, ale významně snižují jejich kvalitu života. Nejvýznamnějšími novinkami poslední doby je změna pohledu na etiopatogenezi OAB, nové poznatky o mechanismu účinku anticholinergik a zejména snaha o vnímání problematiky OAB v rámci širšího kontextu funkce DCM. Tato zjištění zásadně modifikují naše diagnostické a léčebné algoritmy.

INKONTINENCIA MOČU V STAROBE URINARY INCONTINENCE IN ELDERLY

Valanský L.

Urologická klinika, Lekárska fakulta UPJŠ a UN
L. Pasteura, Košice, Slovenská republika

Summary

Urinary incontinence (UI) in elderly is a highly prevalent condition with significant negative impact on quality of life and an additional burden for caregivers. While healthy older persons are proposed to be managed in a similar way as younger ones, in frail elderly several considerations have to be taken into account. Epidemiology, etiology, pathophysiology, pathogenesis, risk factors and current recommendations on diagnosis and treatment of UI in older / frail persons are summarised herein.

Inkontinencia moču (UI) patrí po 65. roku k najčastejším medicínskym problémom so závažnými socio-ekonomickými dôsledkami. Pri 5–7% výskyte UI v celej populácii jej *prevalencia* stúpa vo veku 60–75 rokov na 15–30%, nad 85 rokov na 30–40%, v sociálnych ústavoch na 43–77%, pričom pôvodná prevaha žien (3 : 1) sa vekom vyrovnáva s mužmi. Vyšší výskyt UI v starobe súvisí u oboch pohlaví s pribúdaním urgentnej inkontinencie (URGI), zastúpenie stresovej inkontinencie (SUI) zostáva na stabilnej úrovni.

V etiológii UI v starobe sa uplatňuje viacero interaktívne pôsobiacich rizikových faktorov. Na močových cestách sú to vekové zmeny, ako hyperaktivita detruzora, pokles uzáverového tlaku uretry u žien, pričom zníženie kontraktility detruzora a u mužov aj BPH vedie ku kombinácii UI s postmikčným reziduom (PMR). U starších s chatrným zdravím (frail elderly) prispievajú ku UI nezávisle komorbidity, zvlášť pri viacpočetnom výskyte (DIAPPERS – delirium, infekcia, atrofická vaginitída, farmaká, psychologické stavy, excesívny výdaj moču, redukcia mobility, obštipácia). Zvýšené riziko UI súvisí hlavne s postihnutím nervového systému (M. Alzheimer, M. Parkinson, vaskulárna demencia) a pohybového aparátu, ktoré vedú k zhoršeniu kognície, zníženiu fyzickej výkonnosti, zručnosti, mobility a pádom. Akcelerujúcim faktorom UI sú stavy vedúce k nočnej polyúrii (nekorigovaný diabetes m., kongestívna choroba srdca, spánková apnoe). Z farmák majú predispozičný účinok na UI hlavne diuretiká, antimuskariniká, lieky s anticholinergickým efektom, blokátory kalciového kanála, alfa-adrenolytiká, SSRI, ACE-inhibítory, H₂ blokátory.

V **diagnostike** UI vo vysokom veku sa odporúča aktívne vyhľadávanie a screening. Iniciálne vyšetrenie vychádza zo štandardných metód, ale má svoje špecifiká. Prvoradá je identifikácia komorbidity a najmä medikácie s možným účinkom na UI. K ďalším cieľom patrí zistenie stupňa obťažovania a preferencií pacienta/ošetrojúcich v liečbe UI a schopnosti pa-

cientet alupracovať (kognícia, mobilita, zručnosť, používanie toalety), screening depresie, posúdenie celkovej prognózy vrátane očakávaného prežívania a identifikácia komplikovanej UI (bolesť, hematuria, recidivujúca uroinfekcia, panvový nádor, predošlé operácie a RAT panvy, prolaps, močová fistula). Rektálnym vyšetrením sa popri BHP pátra po skýbalách a schopnosti vôľovej kontrakcie zvierača, aspekciou a fyzikálnym vyšetrením upresňuje typ UI (dominantný problém pri zmiešanej UI). U všetkých sa odporúča screening hematurie, dôkaz bakteriúrie má význam len pri symptomatickej uroinfekcii. Pri noktúrii sa popri kontrole vlhkosti (wet checks) frekvenčne-objemovým záznamom pátra po nočnej polyúrii (primárna, nekorigovaný diabetes m., spánková apnoe, kongestívna choroba srdca). Dôležité u oboch pohlaví je zistenie PMR, signifikantný objem však zatiaľ nebol stanovený. Súhrne, cieľom diagnostiky je identifikácia ireverzibilnej UI (len pomôcky), v prípade reverzibilnej UI identifikácia pacientov s možnosťou okamžitej liečby, resp. potrebou ďalších vyšetrení. Invazívne urodynamické vyšetrenie je však indikované iba pri plánovanej chirurgickej liečbe, resp. rozhodujúcim prínosom pre spôsob liečby.

Iniciálna liečba UI v starobe je konzervatívna s prvotným zameraním na zníženie **vplyvu komorbidity a súčasnej medikácie a liečbou chronickej obštipácie**. V **úprave životosprávy** existuje iba jedno odporúčanie založené na dôkazoch (1b), a to zníženie nadmernej hmotnosti u žien, ktoré vedie k redukcii epizód SUI, za užitočné sa tu považujú aj cviky panvového dna. Pri URGI je u oboch pohlaví pri vylúčení kofeinových nápojov základom konzervatívneho postupu **behaviorálna liečba**. Spočíva v promptnom močení, tréningu mechúra a časovom močení, najlepšie v kombinácii s cvikmi panvového dna. **Štandardom liečby URGI sú antimuskariniká**, ale treba tu počítať s vyšším rizikom zníženia kognície zvlášť pri súčasnom podávaní antiparkinsoník a tiež vzostupom PMR. Pri PMR u mužov je plne indikované podávanie alfa-adrenolytik, pri PMR 200–500 ml u oboch pohlaví test s dočasným zavedením cievky. Liečba nočnej polyúrie vychádza z primárnej príčiny, všeobecným opatrením je zníženie príjmu tekutín pred spaním (pozor na dehydratáciu) a podávanie diuretika v neskorom odpolední. Podávanie desmopresinu je po 65. roku pre riziko závažnej hyponatrémie kontraindikované. Chirurgická liečba prichádza do úvahy len u jedincov s dobrým zdravotným stavom, pričom u žien so SUI je suburetrálna páska vo veku ≥ 80 rokov úspešná vo $> 80\%$ bez zvýšenia morbidoty a mortality v porovnaní s mladšou populáciou. Pri inkurabilnej UI bez PMR sú vhodnejšie plienky s vysokou sacou schopnosťou, u mužov kondomový urinál, pri UI s PMR u žien transuretrálna cievka, u mužov suprapubická cystostómia.

STRESOVÁ INKONTINENCE MOČI U ŽEN STRESS URINARY INCONTINENCE IN WOMEN

Martan A.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK
a VFN, Praha

Summary

Urinary incontinence in women is a widely dispersed problem, affecting 30–40% of older women. Stress urinary incontinence (SUI) is the complaint of involuntary leakage of urine upon exertion, effort, sneezing, or coughing. With inadequate anchoring of the mid-urethra, an increase in intra-abdominal pressure leads to leakage of urine in the absence of bladder contraction. The tension-free vaginal tape (TVT) procedure is a minimally invasive surgical procedure for the treatment of stress urinary incontinence. The procedure employs a synthetic polypropylene mesh tape to provide support to the middle urethra, and was first proposed by Ulmsten and Petros in 1995. Now we can use these new procedures (TOT, TVT-O, TVT-S, MiniArc, Ajust, TVT-ABBREVO, TVT- EXACT, etc.) for the treatment of stress incontinence.

Inkontinence moči u žen

O inkontinenci moči hovoříme tehdy, když si žena stěžuje na jakýkoliv vůlí neovladatelný únik moči. Tímto problémem trpí přibližně 30–40% žen, přičemž přibližně u 30% z nich jde o urgentní inkontinenci moči, která může být součástí souboru příznaků hyperaktivního močového měchýře (OAB – overactive bladder). Zjednodušeně užíváme dělení úniku moči na stresový typ inkontinence moči (SUI), kdy se jedná o pasivní únik moči uretrou jako následek zvýšení intraabdominálního tlaku, který vzniká při insuficienci uzávěrového mechanismu bez současné kontrakce detruzoru, tzn., že moč uniká při kašli, běhu, poskoku, atd. Pro udržení moči je nezbytný neporušený uzávěrový mechanismus uretry a dobrá anatomická podpora uretrovezikální junkce, proximální části uretry a báze močového měchýře. Ta však může být porušena například obtížným porodem, porodním poraněním, obezitou, chronickým kašlem, těžkou fyzickou prací, vrozenou poruchou pojivové tkáně aj. Druhým nejčastějším důvodem rozvoje stresové inkontinence je porucha uretry jako sfinkteru (ISD – intrinsic sphincter deficiency), která vzniká například po přechodu, kdy nastává úbytek hladké svaloviny a žilních plexů ve stěně močové roury, což způsobí její horší uzávěr. Současné nové miniinvasivní operační postupy řeší stresovou inkontinenci moči pomocí jednoduchých operací, nejčastěji páskových, které nejsou pro pacientku tak náročné a doba hospitalizace se může zkrátit na minimum.

Léčba stresového typu inkontinence moči

Léčbu můžeme začít gymnastikou svalů pánevního dna či elektrostimulací těchto svalů. Pesary jsou

nejčastěji používány u starších pacientek, které mají jiná interní onemocnění a nemůžeme je operovat. Též je možné pesary užít jen na přechodné období, když pacientky vyšetřujeme a připravujeme je k operaci.

Operační řešení je vyhrazeno pro pacientky se SUI. Dříve byla jednou z nejčastěji prováděných operací pro únik moči plastika přední poševní stěny. Tato operace je v současné době určena zejména pro řešení pulzní cystokély, která je provázena poklesem a nadměrnou mobilitou hrdla močového měchýře. Principem této operace a její modifikace je podle Barnetta-Macků vytvoření pevného valu z urogenitální diafragmy a pubocervikální fascie pod uretrovezikální junkcí. Dalším typem operace, která dříve nejčastěji řešila inkontinenci moči u žen, je kolpopexie podle Burche. Při tomto výkonu je zachycena endopelvické fascie až do vaginální submukózy v úrovni hrdla močového měchýře na obou stranách, asi 2 cm od středu uretry nevstřebatelnými stehy, které jsou fixovány k lig. cooperi (lig. iliopectineum).

V poslední době se do praxe zavádí nové operační postupy, které řeší stresový typ inkontinence moči – TVT (tension-free vaginal tape – tahuprostá, volná vaginální páska), TOT, TVT-O (transobturátorová páska – transobturátorová páska) a pásky MiniArc, AJUST, TVT – ABBREVO, TVT – EXACT aj.

Při operaci TVT nakládáme smyčku polypropylenové pásky do místa přechodu střední a dolní třetiny uretry pod uretru, páska pak při zvýšení intraabdominálního tlaku uretru podepírá a současně se uretra částečně o pásku ohýbá, čímž je zajištěna kontinence moči.

Vzhledem k tomu, že u popsane operace byly častěji zaznamenány různé per- a pooperační komplikace, byly do praxe zavedeny další nové páskové operační metody. Většina operátorů řeší SUI operací, při níž se páska vede kolem dolních ramen stydké kosti (TOT, TVT-O). Transobturátorové vedení pásky nezpůsobí tak často její nadměrné dotazení, a tím ani poruchy proudu moči. K perforaci měchýře dochází výjimečně a nebývá přítomno ani krvácení. U transobturátorového vedení pásky se též můžeme výjimečně setkat s některými komplikacemi, např. s bolestivostí v místě vedení pásky, zejména v místě úponu adduktorů, s infekcí v kožní incizi či v průběhu pásky eventuálně s krvácením a vytvořením hematomu.

Zmíněným komplikacím z velké části předchází nové operační metody – tzv. one incision operace, kdy je páska umístěna z jednoho řezu na přední stěně poševní pod uretru. Páska je kratší, a proto i množství zavedeného materiálu je menší. Mezi tyto operace patřila operační metoda TVT-S s páskou o šířce 1,1 cm a délce 8 cm, při níž byly konce pásky v rozsahu 2 cm zavazaty do vstřebatelné vrstvy, která byla tvořena Vicrylem® (polyglactin 910) a PDS [poly(p-dioxanon)]. Tento materiál po svém umístění adheroval velmi rychle k okolí, čímž pás-

ku fixoval v dané pozici, přičemž bylo možno pásku umístit v pozici „U“ nebo „hammock“. Tato nová operační metoda snižovala riziko možných operačních a pooperačních komplikací, ale měla menší léčebný efekt způsobený horší fixací pásky a její nižší elasticitou. Proto se od tohoto operačního postupu upouští.

Další operační metodou, která užívá tzv. minipásku, je MiniArc, kdy pod uretru umísťujeme pásku šíře 1,1 cm délky 8,5 cm, která je zakončena malými plastovými kotvami, které se fixují za symfýzu do m. obturator internus pomocí speciálního vodiče.

Do této skupiny miniinvazivních páskových operací byla zařazena v roce 2008 i operační metoda AJUST, kdy pod uretru umísťujeme pásku šíře 1,2 cm, která je oboustranně dobře fixována do obturatorové membrány pomocí malých plastových kotev. Ty jsou do své pozice umístěny vodičem, který je možné po zakotvení pásky vyjmout. Výhodou této metody je dobrá fixace pásky a možnost opakovaného dotažení pásky a tím i přesného určení podpory uretry. To je umožněno volným průchodem pásky fixační kotvou na levé straně, kdy po určení správné podpory uretry je páska vlevo fixována ke kotvě plastovou zátkou a přebytečný materiál je odstráněn. V současné době jsou zaváděny do praxe pásky TVT – ABBREVO, kdy je páska vedena jako u operace TVT-O, ale je pouze 12 cm dlouhá a TVT – EXACT, kdy je páska vedena jako při operaci TVT, pouze vodiče jsou plastové na kovovém zavaděči a jsou široké jen 3 mm.

U inkontinentních žen po neúspěšné antiinkontinentní operaci, eventuálně u pacientek s nízkým maximálním uzavěrovým tlakem v uretře je možno aplikovat podslizničně do uretry ve vzdálenosti asi 1 cm od jejího vnitřního ústí Bulkamid® Hydrogel (Polyakrylamid 2,5% a apyrogenní voda 97,5%). Aplikaci gelu do 3 míst k číslu 3,6 a 9 napomáhá plastový kryt na uretroskop s vodícím kanálem pro jehlu.

INKONTINENCE MOČI U MUŽŮ MALE URINARY INCONTINENCE

Hanuš T.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Summary

Urinary incontinence has a significant impact on the quality of life. Stress urinary incontinence in men is still a common problem after surgical treatment of prostatic diseases. The management of post-prostatectomy incontinence is mostly surgical (bulking agents, bulbar slings, artificial urethral sphincter). Urgency incontinence is mostly caused by detrusor hyperactivity. Antimuscarinic agents are the best therapeutic option.

Inkontinence moči u mužů je vždy závažným medicínským i psychologicko-hygienickým problémem a významně ovlivňuje kvalitu života pacientů

Zatímco u žen inkontinence moči s věkem narůstá, u mužů je nárůst patrný až v pozdějším věku s maximum nad 65 let. Příčinou jsou zejména onemocnění prostaty (benigní hyperplazie prostaty – BHP nebo karcinom prostaty – KP), neurologická onemocnění jako například stavy po cévních mozkových příhodách, degenerativní neuropatie apod.). S nárůstem pacientů po radikální prostatektomii (otevřené, laparoskopické, roboticky asistované) pro lokalizovaný KP stoupá počet pacientů s post-prostatektomickou inkontinencí moče (PPI). Zatímco po transuretrální resekcii prostaty (TURP) nebo suprapubické prostatektomii pro BHP je frekvence inkontinence moči asi 1 %, po radikální prostatektomii pro KP je to 6–52 %. Etiopatogeneze PPI není přesně objasněna. Charakter inkontinence objasní komplexní urodynamické vyšetření. Rozlišuje se dysfunkce detruzoru (převážně hyperaktivita) a insuficience uretrálního sfinkteru. Různé modifikace operační techniky radikální retropubické prostatektomie (dále jen RPE) jsou výrazem snahy o profylaxi této devastující komplikace radikálního onkologického výkonu při karcinomu prostaty. Léčba inkontinence po prostatektomii je v případě hyperaktivity detruzoru farmakologická (anticholinergika, spazmolytika), nebo při uretrální insuficienci chirurgická (transuretrální injekce kolagenu, autologního tuku nebo implantace umělého svěrače uretry). Příčinou PPI je insuficience sfinkteru jen ve 40 % případů, zatímco většinou inkontinenci způsobuje hyperaktivita detruzoru (ve 42 % případů v kombinaci se stresovou inkontinencí, ve 14 % jen hyperaktivní detruzor – nízká compliance nebo nestabilní detruzor nebo obojí). Jiní autoři prokázali v intervalu až 3 let po RPE jako příčinu inkontinence stresovou složku v 5 % a hyperaktivitu detruzoru v 90 %. Jiní v prospektivní studii potvrdili vznik hyperaktivity detruzoru a nízké compliance *de novo* po RPE u pacientů, u nichž byla již předoperačně

urodynamickým vyšetřením prokázána infravezikální obstrukce nebo vysvětlují změnu funkce detruzoru po RPE rovněž předoperačně přítomnou obstrukci, avšak navíc spojenou s denervací močového měchýře, která se operací demaskuje a zvyrazňuje. Nelze zřejmě ani vyloučit možnost ztráty zpětné vazby při absenci prostatické uretry a možný faktor stárnutí (tzv. „ageing“). Mezi potenciální faktory ovlivňující možný vznik pooperační inkontinence též patří stadium onemocnění, velikost prostaty, pooperační ztráty krve, přítomnost tumoru v blízkosti apexu prostaty, pooperační krvácení, věk pacienta, hmotnost pacienta, rozvoj striktury anastomózy, předchozí transuretrální resekce prostaty, eventuálně předchozí radioterapie apod. Za hlavní příčinu PPI bývá považována individuální variabilita při vývoji distálního uretrálního sfinkterového mechanismu. Nejpresnější diagnostickou metodou k určení příčiny PPI je kompletní urodynamické vyšetření, které jediné může určit podíl detruzoru a sfinkterového mechanismu na úniku moči. Vyhodnocuje se například počet použitých vložek za den a výsledky jednak vícekanálové plnicí cystometrie s provokačními manévry a jednak průtokové manometrické (P/Q) studie. Nebyla nalezena korelace mezi VLAPP (Valsalva abdominal leak point pressure) a intenzitou inkontinence. Znalost anatomie pánevního dna je nezbytným předpokladem a součástí fyziologického operování. Různí autoři přispěli k rozvoji operační techniky radikální retropubické prostatektomie. Někteří zdůrazňují aspekt tzv. „nerve-sparing“ techniky, jiní považují za podstatnější anatomické faktory – např. vyhnout se retrakci uretry, a proto zakládají stehy za menší část uretry, ale větší část laterální pánevní fascie, která obkružuje přešitý dorzální venózní komplex a vždy provádějí everze mukózy hrdla močového měchýře. Naložení šesti stehů na anastomózu má snižovat četnost kontraktur hrdla močového měchýře. Pozornost některých autorů je věnována časovému faktoru zotavování kontinence (tzv. „recovery of continence“), nebo analyzují tzv. prediktory obnovení kontinence. Zdůrazňuje se důležitost Kegelových cviků pánevního dna, užití „biofeedbacku“ apod. Kontinence se obvykle zlepšuje do jednoho roku po operaci, někdy dokonce až po dvou letech. Z těchto důvodů je vhodné odložit veškerá invazivnější řešení inkontinence (např. umělý svěrač) na dobu nejméně jeden rok po RPE. Průměrný čas potřebný k obnovení kontinence po RPE se uvádí kolem 1,5 měsíce. Primárním cílem každé léčby PPI je zlepšit kvalitu života. Rozhodnutí o léčbě závisí především na výsledku urodynamického vyšetření. Pacienti s hyperaktivitou detruzoru jsou léčeni především farmakologicky. Pacienti, u nichž je prokázána insuficience sfinkteru, jsou indikováni spíše k léčbě chirurgické. Farmakologická léčba je založena na znalostech o rozmístění a funkci vegetativních receptorů v dolních močových cestách. V případě hyperaktivního detruzoru jsou indiko-

vána spazmolytika a anticholinergika (nejčastěji antimuskarinika). Chirurgická léčba zahrnuje široké spektrum operačních postupů od transuretrální aplikace tzv. „injectables“ (kolagen, silikon, autologní tuk apod.), suburetrálních pásek (bulbární sling) až po implantaci umělého svěrače. Slingové operace jsou založeny na konceptu pasivní zevní komprese uretry. Používá se různý materiál, různé systémy jeho umístění a fixace k okolním tkáním: „bone anchored“ (InVance) – fixace materiálu komprimujícího uretru ke stydké kosti, transobturátorový sling, retrouretrální sling (AdVance), adjustabilní suburetrální sling s monofilamentními vlákny vyvedenými suprapubicky s možností regulace napětí (Remeex, Argus), periuretrální balonky naplněné pooperačně (Pro ACT systém). Úspěšnost je kolem 60 %, zlepšení stavu až u 80 % pacientů. Úspěšnost implantací umělého svěrače je vysoká, téměř až v 90 % se dosahuje plné kontinence nebo pacienti používají jednu vložku denně. U pacientů s urgentní inkontinencí po selhání farmakologické léčby antimuskariniky je indikována aplikace botulotoxinu do detruzoru nebo augmentační enterocystoplastika.

EXTRAURETRÁLNÍ INKONTINENCE MOČI EXTRAURETHRAL URINARY INCONTINENCE

Hanuš T.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Summary

The most frequent conditions of extraurethral urinary incontinence are vesicovaginal or ureterovaginal or urethrovaginal fistulae caused by iatrogenic lesions mostly during hysterectomy or other pelvic surgery. Occlusion of the fistula is possible by the transvesical or transvaginal approach, recurrent or complex or postactinic fistula are managed by supravescical diversion of urine.

Ureterovaginální píštěle

Iatrogení poranění močového traktu vzniká nejčastěji při operaci gynekologické urologické nebo koloproktologické. Zevní trauma močového traktu vedoucí k fistulizaci močového traktu je extrémně vzácné. Stanovení diagnózy ureterovaginální píštěle nemusí být vždy jednoduché, především rozlišení od vezikovaginální píštěle, navíc asi ve 12% bývá sdružený výskyt píštěle vezikovaginální s píštělí ureterovaginální. Významnou diagnostickou metodou je zde CT urografie, chromo-cystoskopie, ureterografie, eventuálně ureteroskopie.

Terapeutické možnosti při ureterovaginální píštěli má urolog tytéž jako při každé jiné lézi ureteru: dočasné zavedení ureterální endoprotézy, punkční nefrostomie a později okluze píštěle s rekonstrukcí ureteru zahrnující buď ureterorafii, nebo reimplantaci (přímou nebo antireflexní, případně s fixací k m. psoas), nebo lalokovou plastiku podle Boariho, transureterostomií či výjimečně až náhrada ureteru střevní kličkou.

Vezikovaginální píštěle

Vezikovaginální píštěle (VVF) bývají různorodé co do etiologie, velikosti, lokalizace a dalších přidružených faktorů. Vezikovaginální píštěle vznikají většinou v souvislosti s abdominální nebo vaginální hysterektomií pro benigní či maligní gynekologické onemocnění. Píštěle po gynekologických operacích mívají většinou charakter fokálního traumatu na rozdíl od velkých píštělí poporodních. Na incidenci poporodních píštělí se podílejí faktory kulturní, religiozní a ekonomické. Důležitou úlohu hraje dostupnost porodnice, neboť neřešený obleněný porod a vážnoucí doprava působí prolongovanou ischemií velkého pole pánve s následnou nekrózou a avaskulární jizvou. Obtížnou kapitolou jsou píštěle postaktinické, které nejčastěji recidivují a které si vyžádaly nejvíce reoperací a řešení včetně kontinentní derivace moči. V otázce načasování rekonstrukce vezikovaginálních píštělí VVF se doporučuje individuální přístup. V literatuře jsou údaje o časně rekonstrukci do 3 týdnů od vzniku píštěle až po klasický interval 12 týdnů. Píštěle poradiační nebo velké či recidivující jsou k rekonstrukci

indikovány s delším časovým odstupem. V otázce operačního přístupu k řešení VVF existuje určitá dichotomie, zda operovat abdominálně, či vaginálně. Větší defekt je vhodné řešit kombinovaným přístupem. U časných okluzí (dříve než za 3 měsíce od vzniku píštěle) se doporučuje vkládání laloku („flapu“) omenta nebo labiálního štěpu – „graftu“ nebo „graftu“ z musculus gracilis mezi oddělené vrstvy stěny vagíny a močového měchýře.

Uretrovaginální píštěle

Uretrovaginální píštěle (UVP) vznikají nejčastěji po operacích v oblasti přední stěny poševní, po operaci uretrálního divertiklu nebo po závažných operacích močového měchýře při inkontinenci moči a výjimečně i po porodu. Porodní trauma bývá téměř vždy dosti devastující. Vzácněji může UVP vzniknout též po intrauretrální aplikaci, tzv. „bulking agents, injectables“. Samostatnou skupinu tvoří UVP po aktinoterapii, kdy může být kromě uretry postižena píštělí i močový měchýř nebo rektum (tzv. „fistula-komplex“). Upřednostňuje se primární rekonstrukce, diskutuje se načasování operace. U poradiačních píštělí se doporučuje čekat až 6 měsíců. Optimálním přístupem u většiny píštělí je přístup transvaginální. Hojení píštělí proximální uretry někdy zlepšuje vmezeření omentálního laloku. K rekonstrukci střední a distální uretry se využívají vaginální laloky, eventuálně labiální tuk. Uzávěr uretrovaginální píštěle někdy bývá obtížnější než rekonstrukce jednoduchých píštělí vezikovaginálních.

Incidence extrauretrální inkontinence při urovaginálních píštělech zapříčiněných protrahovaným porodem je obvykle vysoká v rozvojových zemích, zatímco ve vyspělých zemích převažuje iatrogení etiologie píštělí. V klinické praxi převažují vezikovaginální píštěle menší, vzniklé většinou v souvislosti s abdominální nebo vaginální hysterektomií. Obtížnou problematikou jsou píštěle postaktinické, které také nejčastěji recidivují a které si někdy vyžádají reoperace včetně supravescikální derivace moči. Je nutné vždy operovat technikou minimální manipulace s tkáněmi v okolí píštěle při dostatečné excizi píštělového kanálu.

SEKCE III. – NEURO-UROLOGIE

pondělí 10. ledna 2011 (16.00–18.00)

INERVACE DOLNÍCH MOČOVÝCH CEST
LOWER URINARY TRACT INNERVATION**Krhut J.**

Urologické oddělení FN Ostrava

Summary

Neurogenic control of the activities of the lower urinary tract is a complex and provided at several levels. Principles of peripheral innervation of the urinary tract are relatively well-known urologists, has long been used routinely in their practice, drugs affecting both sympathetic and parasympathetic nervous system (α -blockers, parasympatholytics, parasympathomimetics etc.). Central control mechanisms of lower urinary tract, however, knows only a relatively small part of urologists, although the consequences of their disabilities encounter in daily urological practice.

Nervová kontrola činnosti dolních močových cest je komplexní a složitý děj zajišťovaný na několika úrovních. Principy periferní inervace močových cest jsou urologům poměrně známé, již dlouho rutinně používají ve své praxi léčiva ovlivňující jak sympatický, tak parasympatický nervový systém (α -sympatolytika, parasympatolytika, parasympatomimetika apod.). Centrální mechanismy kontroly dolních cest močových (DCM) však zná jen poměrně malá část urologů, přestože s důsledky jejich poškození se setkáváme v denní urologické praxi. Na periferní úrovni jsou dolní močové cesty inervovány somatickým a vegetativním nervovým systémem.

Somatická inervace odstupuje ze sakrální míchy ve výši S2–S4 (Onufovo-Onufrowitzovo jádro) a inervuje svaly pánevního dna cestou nervus pudendus.

Sympatická inervace se skládá z eferentních a aferentních vláken. Sympatická eferentní vlákna odstupují z thorakálních a lumbálních míšních segmentů a sestupují cestou plexus hypogastricus k močovému měchýři. Sympatická inervace zajišťuje zejména kontrakci hrdla močového měchýře a proximální uretry. Zde je ve svalovině lokalizováno největší množství α -adrenergických receptorů. Při podráždění přirozeným neurotransmitérem noradrenalinem a serotoninem spouštějí svalovou kontrakci s následným zvýšením uzávěrového tlaku. V buňkách detruzoru v oblasti fundu močového měchýře jsou exprimovány podstatně více adrenergické receptory třídy β . Nejpočetnějším subtypem jsou β -3-adrenoreceptory. Ty po interakci se svým mediátorem noradrenalinem aktivují enzym adenylylcyklázu, která indukuje syntézu cAMP, který pak přímým působením na svalovou buňku působí relaxaci detruzoru. Sympatická aferentní vlákna jsou ve srovnání s parasympatickými jen málo početná. Parasympatická inervace se rovněž skládá z eferencí a aferencí. Eferentní parasympatická vlákna vystu-

pují z míšních segmentů S2–S4 a směřují pelvickým nervem směrem k močovému měchýři. K synapsi s postgangliovými nervy dochází v parasympatických gangliích, která se nachází buď těsně u stěny močového měchýře (vezikální ganglia), nebo přímo ve stěně močového měchýře (intramurální ganglia). Postganglionické parasympatické nervy vytvářejí neuromuskulární ploténky se svalovými buňkami detruzoru. Při uvolnění acetylcholinu na neuromuskulární ploténce dochází k iniciaci kontrakce svalové buňky detruzoru

Parasympatická aferentní vlákna jsou dominantní složkou aferencí z močového měchýře, neboť jsou podstatně početnější než sympatická aferentní vlákna. Stejně jako v případě sympatiku se jedná o dlouhá vlákna s tělem v oblasti ganglií zadních kořenů míšních, jejichž centrální axony pak vstupují do míchy a zajišťují horizontální i vertikální komunikaci. Prokázána je komunikace mezi sympatickým a parasympatickým systémem na spinální úrovni, která je základem reflexních mechanismů kontrolujících kontinenci. Mezi parasympatickými aferentními vlákny můžeme diferencovat A- δ a C aferentní vlákna. A- δ aferentní vlákna jsou myelinizovaná a podílejí na vedení aferencí za fyziologických okolností. Na jejich aktivaci se podílejí mechanoreceptory a vedou proprioceptivní informace o náplni močového měchýře. C vlákna jsou nemyelinizovaná a za normálních okolností na vedení aferencí nepodílejí, proto jsou též někdy nazývána „spící vlákna“. Mají totiž vyšší práh dráždivosti a na jejich aktivaci se podílejí chemoreceptory a chladové receptory. Vedou zejména nociceptivní podněty. Prokázána je jejich role při vedení aferencí z měchýře za patologických podmínek, např. po míšním traumatu a některých dalších neurologických onemocněních.

Neurální kontrola dolních močových cest na úrovni spinální je realizována zejména pomocí tzv. strážních reflexů. Na zajištění tzv. somatického strážního reflexu se podílí zejména Onufrowiczovo jádro. S rostoucí náplní močového měchýře roste intenzita aferencí, které jsou do míchy přiváděny cestou parasympatických aferentních A- δ vláken. Podněty jsou dále vedeny do supraspinálních center zejména zadními míšními provazci. Jako zpětná vazba je následně v oblasti Onufrowiczova jádra uvolňován glutamát, který aktivuje somatický pudendální nerv. Ten způsobuje tonické zvyšování kontrakce uretrálního sfinkteru, což směřuje k zachování kontinence. Podkladem sympatického (vegetativního) strážního reflexu je naopak zpětnovazebná komunikace parasympatického a sympatického systému. Na zvýšený aferentní input přiváděný do míchy A- δ parasympatickými vlákny reaguje podrážděním lumbální sympatikus. Dochází k podráždění sympatických eferencí s útlumem parasympatické eferentní aktivity dvěma mechanismy. Jednak na eferentních sympatických vláknech inervujících fundus močového měchýře dochází k uvolňování noradrenalinu,

kteřý interferuje s β -3-adrenoreceptory v membránách buněk detruzoru. Výsledkem je přímá relaxace detruzoru. Jednak dochází k reakci noradrenalinu uvolňovaného ve stěně měchýře s adrenergními receptory, které jsou exprimovány v parasympatických intramurálních gangliích. Ty inhibují přenos nervového vzruchu z pregangliového na postgangliové parasympatické vlákno a tímto mechanismem je nepřímá tlumena eferentní (prokontrakční) parasympatická aktivita.

Na úrovni cerebrální je kontrola dolních močových cest realizována na čtyřech úrovních – korové (převaha inhibiční aktivity), zadního hypothalamu (převaha excitační aktivity), limbického systému (převaha inhibiční aktivity) a mozkového kmene (převaha excitační aktivity).

K identifikaci těchto struktur přispěly zejména výzkumy z posledního desetiletí s využitím funkční magnetické rezonance, jejich přesná role v procesu neurálního řízení dolních močových cest však stále není zcela jasná.

MIKČNÍ DYSFUNKCE U PACIENTŮ S ROZTROUŠENOU SKLERÓZOU VOIDING DYSFUNCTION IN THE PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Novák K.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Summary

Most patients with progressive multiple sclerosis have voiding dysfunction. Full urodynamic evaluation is necessary to the best managing. Treatment is mostly conservative and strictly individual with conversion of bladder to low-pressure reservoir with controlled emptying.

Roztroušená skleróza (RS) je onemocnění mladšího a středního věku, postihuje dvakrát více ženy, prevalence v Evropě je 2/1000. Je to nejčastěji invalidizující neurologické onemocnění ve věkové skupině 25–40 let. Patogeneticky jde o autoimunitní proces charakterizovaný demyelinizací se zachováním axonového vlákna. Léze se označují jako plakety. Demyelinizační proces postihuje nejčastěji pyramidové a retikulospinální dráhy. Výsledkem je mimo jiné mikční a sfinkterová dysfunkce, tuto nalezneme u 50–90 % pacientů s RS. Prevalence inkontinence je 37–72 %. Ze symptomů je nejčastější urgence a polakisurie – 31–85 %.

Vyšetřovací proces i léčba musí být individuální a je přizpůsobena pacientovu celkovému stavu, motorickým a mentálním schopnostem.

Pacienti odeslaní k urologovi bývají již dobře neurologicky vyšetřeni. Úlohou urologa je identifikovat typ poruchy mikce a navrhnout léčbu.

Ve vyšetření vycházíme zejména z pečlivé anamnézy, která sama již může napovědět typ dysfunkce. Celý klinický obraz je často modifikován infekcí močových cest nebo u mužů v pokročilejším věku subvezikální obstrukcí, která nemusí být neurologického původu (např. hyperplazie prostaty).

Kromě fyzikálního a laboratorního je nejdůležitější urodynamické vyšetření. Zobrazovací metody jsou indikovány individuálně, často je dostatečně validní ultrasonografické vyšetření, zejména horních močových cest a reziduálního objemu moči po mikci.

Na základě urodynamického vyšetření lze najít tři základní obrazy – jsou to: 1. detruzorová hyperaktivita (26–50 %), 2. detruzorová hyperaktivita s rhabdosfinkterovou dyssynergií (24–46 %), 3. areflexie detruzoru (19–40 %). Těmto potom odpovídá léčba, jejím cílem je: 1. ochrana horních močových cest před poškozením s následnou renální insuficiencí, 2. zlepšení močové kontinence, 3. zlepšení funkce dolních močových cest a 4. zlepšení kvality života pacienta. Léčba by měla být reverzibilní a konzervativní vzhledem k měnícímu se průběhu onemocnění, relaxující-remitující formu RS má až 90 % pacientů. Při opakování urody-

namického vyšetření můžeme zjistit v čase odlišný nález od původního až u 15–55 % pacientů s RS. Základním principem léčby zůstává medikamentózní konverze měchýře s vysokým intravezikálním tlakem na nízkotlaký rezervoár i za cenu velkého objemu reziduální moči po mikci. Mnoho pacientů ale není schopno reziduální moč evakuovat autokatetrizací pro špatnou motoriku horních končetin. Pak lze použít jako derivaci epicystostomii, jejím uzavíráním udržet kapacitu močového měchýře a zároveň neohrožovat horní močové cesty trvalým vysokým intravezikální tlakem.

Nejpoužívanější skupinou léků jsou anticholinergika (antimuskarinika – oxybutinin, trospium chlorid, tolterodin, propiverin, darifenacin, solifenacin, fesoterodin). Vůbec nejčastější je kombinovaná léčba anticholinergik s autokatetrizací (až 57 %), samotná autokatetrizace je jen asi u 15 % pacientů. Dalšími zřídka viditelnými možnostmi léčby jsou neuromodulace a neurostimulace, při selhání farmakologické léčby pak aplikace botulotoxinu do detruzoru. Chirurgická léčba je indikována raritně.

Pacienti s neurogenním močovým měchýřem na podkladě RS jsou dispenzarizováni, platí pro ně stejná pravidla a intervaly vyšetření jako u dysfunkcí z jiné příčiny, onemocnění může být nestabilní s různými variabilními projevy v krátkém čase. Vyšetření moči, ultrazvukové vyšetření ledvin, močového měchýře a postmikčního rezidua je nutné každých 6 měsíců, fyzikální vyšetření, biochemické vyšetření krve a kultivace moči 1× ročně, urodynamické vyšetření 1× za 2 roky, u pacientů s hyperaktivitou a nízkou compliance močového měchýře 1× ročně. Specifikem této skupiny je dispenzarizace a pravidelné cytologické vyšetření moči za 6 měsíců u pacientů léčených cyklofosfamidem, cystoskopii pak u nich provádíme 1× ročně.

MIKČNÍ DYSFUNKCE U PACIENTŮ PO ROZSÁHLÝCH PÁNEVNÍCH VÝKONECH

VOIDING DYSFUNCTION IN PATIENTS AFTER MAJOR PELVIC SURGERY

Zámečník L.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Summary

Pelvic plexus injury during extensive pelvic surgery can lead to various types of voiding dysfunctions. Examination should begin immediately after surgery and should prevent urological complications. Treatment is symptomatic.

Poškozením pelvického plexu při rozsáhlých pánevních výkonech, kterých s rozvíjející se operativou (nejen onkologickou) přibývá, může docházet k mikční poruše různého typu a stupně poruchy evakuace močového měchýře. Léčba je symptomatická.

Stává se tak po gynekologických operacích (radikální hysterektomie s lymfadenektomií) a také po chirurgických výkonech na rektosigmatu. Svůj podíl má jak denervace, tak mechanické poškození pánevních orgánů a eventuelní adjuvantní terapie. Trvání mikčních poruch je rozdílné, většinou je však trvalé.

S rozvojem laparoskopických či robotem asistovaných metod stoupá počet popsáných mikčních dysfunkcí i po těchto výkonech.

Diagnóza je založena na pečlivém vyšetření včetně urodynamiky, léčba by měla začít již pooperačně pečlivým sledováním, ev. vzniku urologických komplikací. Definitivní léčba je volena podle příčiny, motivace a možností pacienta.

DYSFUNKCE MIKCE U PACIENTŮ S POSTTRAUMATICKOU MÍŠNÍ LÉZÍ – PÉČE UROLOGA NA SPINÁLNÍ JEDNOTCE VOIDING DYSFUNCTION TRIGGERED BY SPINAL CORD INJURY – UROLOGICAL CARE

Rejchrt M.¹, Kříž J.²

¹Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Spinální jednotka při Klinice RHB a TVL UK
2. LF a FN Motol, Praha

Summary

Traumatic spinal cord lesion is one of the most serious injury that requires a multidisciplinary approach. The aim of urological treatment in the early stages of the disease is the prevention of early complications, the classification of lower urinary tract dysfunction and implementation of individual regime controlling filling and emptying of urinary bladder.

Traumatická léze míchy (TLM) je jedním z nejzávažnějších poranění většinou s trvalými tělesnými i psychickými následky. Ztráta motoriky a citlivosti je doprovázena poškozením autonomních funkcí s dopadem na většinu orgánových systémů, proto léčba vyžaduje multidisciplinární přístup. Úloha urologa je zde nezastupitelná. V České republice vznikne ročně 200 nových TLM. Nejčastěji se jedná o míšňí léze při poranění krční páteře (45–49 %), téměř v polovině případů je léze kompletní, tedy AIS A (ASIA Impairment Scale). Klinický průběh onemocnění má několika fázi. První fází je spinální šok. Bezprostředně po úrazu nastává somatická i autonomní areflexie distálně od místa léze. Projevu se chabou plegií kosterního svalstva a retencí moči na podkladě areflexie detruzoru. Trvání míšňího šoku je variabilní, průměrná doba je 4–8 týdnů. Fázi I dělíme na akutní IA a postakutní IB. Akutní fáze IA je obdobím neodkladné intenzivní péče k zajištění vitálních funkcí, dekomprese míchy, stabilizace páteře a chirurgického řešení sdružených poranění. Pacient je v tomto období dle rozsahu traumatu hospitalizován na anesteziologicko-resuscitačním či na spondylochirurgickém pracovišti. V postakutní fázi IB následuje intenzivní péče na spinální jednotce za účasti specialistů z jednotlivých oborů. Ve fázi II, fázi zotavovací, dochází k obnovování reflexní aktivity (normální i patologické). Po zvládnutí časných komplikací a nastavení dlouhodobého terapeutického plánu jsou pacienti předáváni k další péči do specializovaných rehabilitačních ústavů, kde je léčba zaměřena především na rehabilitaci a přípravu pro návrat do normálního života. Fáze III je obdobím stabilizace onemocnění a pozdních komplikací. V každé fázi onemocnění má urolog odlišné úkoly. Cílem urologické léčby ve fázi I je prevence časných komplikací zajištěním adekvátní evakuace močového měchýře. Bezpro-

středně po úrazu je volbou permanentní silikonový katétr 14 nebo 16 F, který u mužů fixujeme náplastí šikmo na podbřišek, u žen náplastí proximálně ke stehnu. Není-li možné zrušení drenáže, jsou nutné výměny katétru 1× týdně. Po 48 hodinách od úrazu bychom měli zvážit změnu způsobu evakuace močového měchýře a není-li kontraindikace, založit punkční epicystostomii. Při tomto rozhodování je nutné zhodnotit časovou perspektivu zahájení intermitentní katetrizace. Zde hraje zásadní roli úroveň a rozsah míšňího poranění. Pacient s kompletní TLM v úrovni C4–C5 nebude vzhledem k významné poruše hybnosti horních končetin (HK) schopen intermitentní autokatetrizace, proto je indikována epicystostomie. I v případě perspektivy asistované čisté intermitentní katetrizace (ČIK) rodinným příslušníkem bude tato možnost řešena až po propuštění z rehabilitačního ústavu. Pacient s kompletní TLM v úrovni C6–C7 bude schopen tzv. náhradního funkčního úchopu a pravděpodobně zvládne v průběhu 2–3 měsíců od úrazu intermitentní katetrizaci samostatně. Není-li možné po tuto dobu zajistit asistovanou intermitentní katetrizaci, je indikována epicystostomie. V závislosti na zlepšení hybnosti HK probíhá na spinální jednotce nácvik katetrizace na тренаžeru s pomůckou ergohand, později nácvik autokatetrizace. Pacienti s kompletní TLM v úrovni C8 a níže nemají postiženou motoriku horních končetin. Za předpokladu časného zahájení intermitentní autokatetrizace u nich není epicystostomie indikována. V I. fázi onemocnění jsou pacienti ve zvýšené míře ohroženi infekčními komplikacemi způsobenými nozokomiálními patogeny. Prevencí je diuréza nad 1500 ml a pH v rozmezí 5,7–6,2 (acidifikace moči C vitamínem a citráty). Za klinicky významný je považován současný průkaz bakteriurie > 10⁴/ml a leukocyturie > 100/mm³. V případě dlouhodobé derivace moči je nezbytné po zahájení antibiotické terapie provést výměnu katétru. Při imobilizaci dochází ke zvýšenému vyplavování kalcia ze skeletu a pacienti jsou právě v první fázi onemocnění ohroženi urolitiázou. Prevencí je kromě časné rehabilitace zajištění vysoké diurézy. Ultrasonografické vyšetření by mělo být standardem. Provádíme je nejen k vyloučení poranění ledvin a močového měchýře, ale i k dokumentaci výchozího stavu s možností porovnání v průběhu další léčby a dispenzarizace. Úkolem urologa ve fázi II je klasifikace dysfunkce dolních cest močových a upravení režimu jímání a evakuace moči. Závažnost dysfunkce neodpovídá míře motorického postižení a úroveň míšňí léze nemusí korelovat s urodynamickým nálezem. Za standardní evakuaci močového měchýře je považována ČIK, jiný způsob lze akceptovat, jen pokud prokážeme urodynamicky jeho bezpečnost. Evakuace močového měchýře pomocí břišního lisu a tlakem na podbřišek (Credého manévru) jsou nepřijatelné. Antibiotická terapie je indikována pouze v případě klinicky signifikantní uroinfekce, asymptomatickou bakteriurii neléčí-

me. Velmi závažnou komplikací v období návratu reflexní aktivity je syndrom autonomní dysreflexie (AD), který se vyskytuje u pacientů s lézí nad odstupem splachnických nervů (Th5). Jde o potenciálně život ohrožující stav vyžadující okamžitou léčbu. Spouštěcím faktorem mohou být jakékoliv iritační nebo bolestivé podněty pod úrovní poranění, které vyvolají masivní reflexní hyperaktivitu sympatiku. Descendentní inhibiční impulzy jsou blokovány v úrovni léze. Klinický obraz zahrnuje těžkou arteriální hypertenzi, bradykardii, cefaleu, pocení, piloerecti a nauzeu. Je nutné ihned změřit krevní tlak, polohovat nemocného do sedu a odstranit vyvolávající příčinu. Nejčastěji jde o distenzi močového měchýře nebo konečníku. Při systolickém tlaku nad 150 mm Hg je nezbytné současně zahájit antihypertenzní terapii (při TLM nad Th6 je normální systolický tlak 90–110 mm Hg). Mezi nejzávažnější komplikace patří infarkt myokardu, krvácení do retiny či mozku. V případě anamnézy AD je nutná při endoskopickém a urodynamickém vyšetření monitorace TK. O možných projevech AD je třeba informovat anesteziologa před operačními výkony. Ve fázi III se pacient již nachází v domácím prostředí. Dysfunkce dolních močových cest je dynamické onemocnění, u kterého dochází časem k funkčním i morfologickým patologickým změnám. Vyžaduje celoživotní dispenzarizaci urologem v místě bydliště ve spolupráci s neurourologem poskytujícím konziliární péči v případě komplikací a specializovanou léčbu.

VZÁCNÉ MIKČNÍ DYSFUNKCE RARE VOIDING DYSFUNCTION

Zámečník L.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Summary

In the clinical urological practice there are rarely occurring patients with rare and difficult classifiable voiding dysfunctions. The author summarizes diagnostic approach to these syndromes and treatment options.

V klinické praxi urologů se zřídka objevují pacienti se vzácnými a obtížně klasifikovatelnými mikčnými dysfunkcemi. Autor shrnuje diagnostický přístup k těmto syndromům a terapeutické možnosti. Jedná se o Hinmanův syndrom, syndrom Fowlerové, syndrom líného měchýře, paraurézu apod.

SEKCE IV. – UROINFEKCE, CPPS/IC (METAFYLAXE LITIÁZY)

úterý 11. ledna 2011 (8.00–11.00)

DIAGNOSTIKA A LIEČBA SYNDRÓMU PANVOVEJ BOLESTI V ROKU 2011
DIAGNOSTIKA A LIEČBA SYNDRÓMU PANVOVEJ BOLESTI V ROKU 2011**Marenčák J.**Urologické oddelenie NsP Skalica,
Slovenská republika**Summary**

The lecture aims at the most recent findings in the nomenclature, diagnostics and therapy of the chronic pelvic pain syndrome, especially with emphasis on the prostate and bladder pain syndrome.

Anatomické a patofyziologické parametre

Je známe, že v panvovej oblasti sú umiestnené vnútorné orgány brušnej dutiny, ďalej sú prítomné: svalovina (hladká aj priečne pruhovaná), fascie, nervy, žily, artérie a lymfatické štruktúry a pod. Všetky tieto komponenty zaisťujú významné funkcie – ako sú mikcia, kontinencia, defekácia, sexuálny život, rozmnožovanie, podporujú pohyb, pomáhajú pri trávení a mnohých ďalších činnostiach. Všetky vyššie spomenuté orgány a štruktúry malej panvy majú veľa spoločného: embryologický pôvod, blízkosť uloženia, spoločné nervové zásobenie a pod., takže sú vzájomne prepojené s spolu viac menej súvisia. Vzhľadom na to, že patológia a symptómy prítomné v jednom orgáne môžu ovplyvňovať aj ostatné orgány, je stále ťažšie ich vnímať oddelene. Vznik bolesti v dôsledku stimulácie nociceptívnych nervov pri zápale, infekcii, traume, nadmernom naplnení močového mechúra, alebo v dôsledku prítomnosti tumoru a pod. je pochopiteľný a akceptovateľný. Problém však nastáva u stavov, kde nie je prítomná (alebo odhalená) žiadna z uvedených príčin. U takýchto bolestivých „idiopatických“ stavov je nutné zvoliť odlišný prístup.

Definícia niektorých termínov chronickej panvovej bolesti

Chronická panvová bolesť je *bolesť* (ktorá nesúvisí s malígnym ochorením) *vyskytujúca sa u mužov aj u žien v štruktúrach uložených v panve a musí trvať, alebo sa vraciať po dobu najmenej 6 mesiacov*. Chronická panvová bolesť sa ďalej delí na syndrómy panvovej bolesti a syndrómy nepanvovej bolesti.

Syndróm panvovej bolesti znamená pretrvávajúce, alebo recidivujúce epizódy bolesti v oblasti panvy, ktoré súvisia s príznakmi poukazujúcimi na prítomnosť dysfunkcie močových ciest, čreva, sexuálnej alebo gynekologickej dysfunkcie, pričom nie je dokázaná prítomnosť infekcie, alebo inej evidentnej patológie.

Syndróm bolesti v oblasti močového mechúra je definovaný ako bolesť v suprapubickej oblasti, ktorá súvisí s plniacou fázou, a súčasne sú prítomné ďalšie príznaky, ako je zvýšená denná a nočná frekvencia močenia, pričom tiež nie je dokázaná prítomnosť infekcie alebo inej evidentnej patológie.

Syndróm bolesti v prostate predstavujú pretrvávajúce alebo recidivujúce epizódy bolesti v oblasti prostatickej žľazy, ktoré súvisia s príznakmi svedčiacimi pre prítomnosť dysfunkcie močových ciest alebo sexuálnej dysfunkcie, pričom tiež nie je dokázaná prítomnosť infekcie, alebo inej evidentnej patológie. Syndróm bolesti v oblasti skróta sú pretrvávajúce alebo recidivujúce epizódy bolesti v oblasti mieška (skróta), ktoré súvisia s príznakmi svedčiacimi pre prítomnosť dysfunkcie močových ciest, alebo sexuálnej dysfunkcie, pričom tiež nebola dokázaná prítomnosť infekcie (epididymo – orchitída), alebo inej evidentnej patológie.

Syndróm bolesti svaloviny panvového dna predstavujú pretrvávajúce alebo recidivujúce epizódy bolesti panvového dna. Spúšťajúce momenty obvykle súvisia s mikčným cyklom alebo s príznakmi svedčiacimi pre prítomnosť dysfunkcie močových ciest, čreva alebo sexuálnej dysfunkcie. Samozrejme nie je dokázaná prítomnosť žiadnej infekcie, alebo inej evidentnej patológie.

Všeobecné návody pre diagnostiku a liečbu chronickej panvovej bolesti

Najskôr je potrebné určiť orgánový systém, v ktorom pacient primárne pociťuje príznaky.

„Dobre definované“ stavy, ako je napríklad cystitída a pod., je potrebné diagnostikovať a liečiť podľa národných alebo medzinárodných smerníc.

Pokiaľ liečba nemá žiadny vplyv na bolesť, je nutné urobiť ďalšie vyšetrenia/testy (napr. cystoskopia, ultrasonografické vyšetrenie a pod.)

V prípade, že vyšetrenia odhalia prítomnosť akejkoľvek patológie, je potrebné začať primeranú terapiu.

Ak liečba nemá žiadny účinok, je potrebné pacienta odoslať do centra, ktoré sa špecializuje na terapiu bolesti.

Aj v prípadoch, kedy nie je prítomné žiadne jasne definované ochorenie a testy nepreukážu žiadnu patológiu, mal by byť pacient odoslaný do centra, ktoré sa špecializuje na liečbu bolesti.

Záver:

Chronická panvová bolesť zahŕňa rozmanité množstvo rôznych klinických prejavov a stavov. Etiológia a patogenéza sú často nejasné. Efektívny manažment vyžaduje podrobnú anamnézu, starostlivé fyzikálne vyšetrenie, laboratórne zhodnotenie a obozretný postoj k liečbe (od najmenej agresívnej ku invazívnej terapii podľa stanoveného algoritmu, kde chirurgické spôsoby terapie sa použijú až v čase, keď všetky ostatné/menej agresívne/liečebné metódy zlyhali) a často krát **interdisciplinárnu spoluprácu**. Pred stanovením definitívnej diagnózy je **nutné vylúčiť prítomnosť ostatných** (jednoznačných aj nejednoznačných) **chorobných stavov**. Dopad chronickej panvovej bolesti na kvalitu života postihnutého jedinca rozhodne nie je zanedbateľný.

INTERSTICIÁLNÍ CYSTITIDA – PRAKTICKÉ POZNÁMKY K LÉČBĚ INTERSTITIAL CYSTITIS – PRACTICE NOTES FOR THE THERAPY

Zámečník L.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Summary

Interstitial cystitis is a chronic inflammatory disease, treatment is long and difficult, often with insufficient effect. Response to treatment is highly individual.

Intersticiální cystitida (IC) je chronické nebakteriální zánětlivé onemocnění stěny močového měchýře, provázené bolestivými a nepříjemnými příznaky. Je charakterizováno motorickou i senzickou dysfunkcí močového měchýře. Podle konzultace European Society for the Study of Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome (ESSIC) z roku 2006 je oficiálním názvem: *syndrom bolestivého měchýře – „bladder pain syndrome“* (IC/BPS). Prevalenci IC je 10,6/100 000 všech obyvatel a 18,1/100 000 žen všech věkových skupin. V USA je prevalence onemocnění zhruba dvojnásobná.

Etiologie a patogeneze: zůstává stále neobjasněná.

Výčet nejvýznamnějších teorií:

1. autoimunitní podklad IC – přítomnost protilátek (ANA) a jejich titer koreluje s aktivitou onemocnění,
2. porucha integrity stěny močového měchýře – podporuje původní názor, že je za změny ve stěně měchýře zodpovědná porucha bariéry na úrovni uroteliálních buněk,
3. destrukce, defekt tvorby glykosaminoglykanové (GAG) vrstvy mukózy v měchýři – působí snazší penetraci moče urotem do intersticia stěny měchýře,
4. neurogenní zánět – proces způsobený stimulací periferních nervů, následuje ji vazodilatace a extravazace plazmy. V měchýři může být způsoben stimulací viscerálních větví v aferentní části pánevních nervů.

Charakteristickými symptomy jsou: bolest nad sponou, v močovém měchýři i mimo močení, urgence a frekventní mikce, strangurie, dyspareunie nebo bolesti v konečníku a hematurie. Nucení na močení (i v noci) je prakticky trvalé a velmi frustrující. Jedná se o onemocnění postihující převážně ženy. IC bývá častěji sdružena s dalšími chronickými či bolestivými příznaky.

V rámci anamnézy klademe důraz na přidružená onemocnění. Při vyšetření hodnotíme vstupní subjektivní stav a dále stav po léčbě a během sledování pomocí dotazníků (např. O'Leary-Sant Symptom and Problem Indexes (OSQ)). Zásadním je pečlivé fyzikální vyšetření včetně orientačního neurologického vyšetření. Standardní laboratorní vyšetření krve a moče bývají normální. Nelze opomenout

cytologické vyšetření moče ke spolehlivému vyloučení jiné etiologie mikčních obtíží (carcinoma in situ a karcinom měchýře). Při kultivačním vyšetření moči je nutné vyloučit také chlamydiovou a trichomonádovou infekci, při klasické IC je bakteriologický nález negativní.

Do současnosti nebyl nalezen specifický nález pro IC při urodynamickém vyšetření. Je prováděno hlavně pro odlišení příznaků hyperaktivního detruzoru. Ke zjištění permeability stěny močového měchýře lze užít intravezikální test senzitivity k draslíku. Dosud otevřenou otázkou zůstává nalezení markeru specifického pro IC. Důležitou diagnostickou metodou zůstává cystoskopie v celkové anestezii. Pro diagnózu IC přímo svědčí krvácející petechie (tzv. glomerulace) či trhliny sliznice, jizvy na sliznici po jeho hydrodistenzi. Po cystoskopii odebíráme biopsii z hloubky tak, aby postihovala i svalovinu měchýře (detruzoru).

Terapie bývá vzhledem k podstatě onemocnění polypragmatická. Odpověď na léčbu je vysoce individuální. Prvním krokem v léčbě nově diagnostikované IC je tzv. režimová terapie: redukce stresu, dietní opatření. Léčbu lze dělit podle různých hledisek:

- Podle *mechanismu účinku*: prvním typem jsou léky redukující bolest a ovlivňující senzitivitu (např. antidepresiva, anticholinergika, hypnotika, neopiátová analgetika, opioidy, antikonvulziva).
- Dalším typem jsou cytotoxické techniky – chemické či mechanické ničení povrchní či hlubší vrstvy přechodního epitelu. Efekt je většinou krátkodobý. Dále užíváme epiteliální „coating“ techniky, tj. heparin, hyaluronová kyselina.

Jiné dělení může být na základě *lékové formy a aplikace*: tj. systémová léčba perorální, subkutánní či dnes preferovaná léčba intravezikální.

Při rozhodování o nutnosti *invazivní chirurgické léčby* je užitečné mít na zřeteli také neúspěchy v případě velmi invazivních chirurgických postupů, od kterých se ustupuje.

Nejjednoduššími jsou *výkony endoskopické*: hydrodistenze měchýře nebo transuretrální resekce ulcerací sliznice.

Chirurgické metody zaměřené na inervaci močového měchýře mají za cíl redukcii hypersenzitivity a intravezikálního tlaku, obnovují jeho jímací funkci. *Parciální či totální cystektomie* s náhradou měchýře střevním segmentem zůstává jedinou kurativní metodou léčby IC s dlouhodobým efektem, jsou však většinou na konci celé řady terapeutických možností. Vzhledem k možné recidivě histologických i cystoskopických změn i na střevním segmentu je vhodnější metodou volby provedení *subtrigonální (totální) cystektomie*.

INTERSTICIÁLNÍ CYTITIDA – KAZUISTIKY INTERSTITIAL CYSTITIS – CASE REPORTS

Zámečník L., Pichlíková Y.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Summary

The authors present 3 case studies of patients with interstitial cystitis.

METAFYLAXE LITIÁZY – SOUČASNÉ TRENDY DEVELOPMENTS IN STONE PREVENTION

Bartoničková K.

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Summary

No major progress in the field in stone prevention has happened. Modern life style, dietary habits and obesity emerge to be the promoters of idiopathic stone disease. Cross-sectional studies showed significant correlation between these factors and kidney stones with direct implication on our preventive concepts: normalization of body mass index, adequate physical activity, balanced nutrition and sufficient circadian fluid intake. Modern diets containing a lot of animal protein, refined carbohydrates and salt act on the metabolism like an aid load. To overcome these disadvantageous effects, a sufficient supply of potassium and alkali is required. Calcium should not be restricted. Only in absorptive hypercalciuria calcium restriction remains beneficial in combination with thiazide and citrate therapy. Up to 85% of all stone patient could anticipate lower risk of stone recurrence with elementary reorientation of their lifestyle and dietary habits. Normalizing the major risk factors is easy and cheap. About 15% of patients forming stones require additional specific pharmacologic prevention. The specific measures to avoid recurrence of the stone disease are precisely defined.

V zemích s vysokou životní úrovní v Evropě a na americkém kontinentě zůstává dlouhodobě výskyt urolitiázy stejný, spíše se podle statistických dat mírně zvyšuje. Incidence litiázy v Německu se v poslední dekádě zvýšila z 0,54 na 1,47%. V USA je v posledních 20 letech nárůst incidence o 37%! Důvody jsou životní styl, dietní zvyklosti, obezita a dostupnost lékařské péče v bohaté společnosti. Ve stejném časovém úseku velmi významně pokročil technický vývoj instrumentálního odstraňování konkrementů. Zatímco v minulých letech byla hlavní metodou otevřená operativa, máme nyní k dispozici dokonalé endoskopické nástroje pro ureterorenoskopie a perkutánní extrakce a výběr extrakorporálních litotriptorů. Řadu výkonů lze provést i jako krátkodobé výkony v šetrné anestezii. Není tedy překvapením, že odstranění konkrementu je pro urology daleko atraktivnější než metabolická vyšetření a metafylaxe. V denní praxi se léčbou litiázy rozumí její kvalitní a rychlé odstranění a metabolické vyšetření, léčba a prevence jsou až druhořadé. Na příkladu kardiovaskulárních onemocnění lze ale jasně ukázat, že prevence je výhodnější než intervence. A je také mnohem levnější. Právě finanční hledisko bude zřejmě jedním významných tlaků na lékaře, ale hlavně na některé pacienty, aby se prevenci litiázy věnovali pečlivěji.

Prevenici (v urologii je zažitý termín metafylaxi) rozdělujeme na primární a sekundární. Primární prevence (metafylaxe) se týká malého počtu nemocných, u jejichž příbuzných byla detekována genetická porucha např. cystinurie, Lesch-Nyhanův syndrom, primární hyperoxalurie. Na základě vyšetření je u nich stanovena míra rizika a je nastavena metafylaxe. Sekundární metafylaxe, dále jen metafylaxe se týká pacientů, kteří mají zjištěnou litiázu. Ne každý pacient, který vymočil konkrement, bude potřebovat těsné sledování. Více než 50 % pacientů má v průběhu života pouze jednu epizodu koliky. Dostatečné je všeobecné zvýšení pitného režimu a minimální úprava dietních zvyklostí. Teprve u těch, kteří mají recidivující a problémovou litiázu, je vhodné doplnit metabolické vyšetření. Jen asi 15 % všech litiatiků vyžaduje specifické metabolické vyšetření. Metabolické vyšetření fakultativně provádíme u dětí a mladistvých, u geneticky podmíněných konkrementů (cystin, xantin, 2,8-dihydroxyadenin), u primární hyperoxalurie, renální tubulární acidózy (= RTA), nefrokalcinóza, u konkrementů brushitových a z kyseliny močové a urátu amonného, u gastrointestinálních onemocnění (Crohnova choroba, kolitida, malabsorpční syndromy), u litiázy v solitární ledvině, při oboustranném výskytu nefrolitiázy, při pozitivní rodinné anamnéze a často recidivujících konkrementů (recidiva do 3 let).

Základní rizika tzv. západního stylu života jsou dávno známá: nedostatečný příjem tekutin, hyperkalorická strava s vysokým zastoupením proteinů a tuků, obsahující značná množství sodíku. Jíme méně vlákniny a alkalizujícího ovoce a zeleniny, máme nedostatek přiměřeného pohybu. Důsledkem je supersaturace moče, nedostatek inhibitorů litiázy a obezita.

Řada studií prokázala souvislost mezi litiázou, vysokým BMI, kardiovaskulárními riziky a hypertenzí. U sledovaných osob byla zjištěna nadváha u 89 %, hypercholesterolémie u 43,5 %, hypertenze u 31,5 %, snížená tělesná aktivita u 14 % a diabetes mellitus u 3,5 %. Zvýšený podíl sodíku („salt excess“) je odpovědný za extracelulární tekutinovou expanzi, zvýšené ztráty kalcia, depleci kalia a hypocitraturii. Tyto metabolické změny hrají základní roli jak při vývoji hypertenze, tak při vzniku konkrementu. U pacientů s hypercholesterolémií a hyperlipoproteinémií (dále HLP) byl prokázán nedostatek kyseliny arachidonové, která působí jako membránový mediátor a ovlivňuje střevní a renální transportní procesy. Ochranný vliv na membrány mají nenasyčené mastné kyseliny, které lze na základě experimentů doporučit jako součást diety. Patofyziologickou příčinou vzniku litiázy u metabolického „X“ syndromu (diabetes mellitus 2. typu, dna, HLP, hypertenze) je inzulínová rezistence. Inzulín ovlivňuje amoniogenezi v ledvinách a protonovou sekreci výměnou Na^+/H^+ . Inzulínová rezistence zvyšuje exkreci NH_4^+ a citrátů a současně snižuje pH moči.

Renální inzulínová rezistence ovlivňuje exkreci močového amonia citrátů a snižuje pH. Inzulínová rezistence je i problém obezných osob.

Hlavní důraz v metafylaxi je kladen na dietu se snížením živočišných proteinů a sodíku a dostatečnou diurézu. Diskuze se vedou kolem obsahu kalcia, zda je výhodnější dieta s normálním nebo spíše zvýšeným obsahem kalcia – kdy a u koho. Obecně je kalcium indikován při enterické hyperoxalurii, kdy vazbou na oxaláty snižuje jejich absorpci. Nadbytek volných kyselých radikálů v moči z vysokoproteinové potravy vede ke zvýšené exkreci a snížené reabsorbci kalcia. Pouze u absorpční hyperkalciurie I. typu je indikovaná mírná restrikce kalia v dietě a souběžné podávání thiazidů a kalium citrátu. Doporučená denní dávka kalcia je obecně 1200 mg/den.

Základním farmakologickou metafylaxi zůstává podávání inhibitorů, především kalium citrátu a magnezia. Kalium citrát má širokou indikaci při ovlivnění hyperkalciurie, hypocitraturie, hyperoxalurie, hyperurikozurie, u RTA a cystinové litiázy. Dávka závisí na citraturii, normální hodnoty citraturie jsou 2,0–7,0 mmol/d, doporučená denní dávka se pohybuje kolem 3–4 g, maximální denní dávka je 12 g. Samotné podávání magnezia má nižší efekt než kombinované podávání s citráty.

Thiazidy jsou indikovány především u renální hyperkalciurie a doplňkově u absorpční hyperkalciurie.

Allopurinol je smysluplný při léčbě hyperurikémie, u normourikemických pacientů můžeme podávat allopurinol u závažné hyperurikozurie pouze první tři měsíce, pak není pokračování léčby smysluplné. Základním předpokladem úspěšné metafylaxe ale zůstává spolupracující pacient, ochotný změnit svoje dietní návyky. Pouze podáváním medikamentózní metafylaxe bez režimové úpravy nelze litogenezi ovlivnit.

Literatura

Straub M, Hautmann RE. Developments in stone prevention. *Curr Opin Urol* 2005; 15: 119–126
www.urosources.com/diseases/urolithiasis-stones/

CYSTINURIE CYSTINURIA

Bartoníčková K.

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Summary

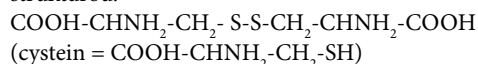
Cystinuria is an autosomal recessive defect in reabsorptive transport of cystine and the dibasic amino acids ornithine, arginine, and lysine from the luminal fluid of the renal proximal tubule and small intestine. It is one of the most common genetic disorders, with an overall prevalence of approximately 1 in 7000. The only phenotypic manifestation of cystinuria is cystine urolithiasis, which often recurs throughout a patient's lifetime. Cystine has a low solubility and its precipitation results in formation of calculi in the urinary tract, which leads to obstruction, infection, an ultimately renal insufficiency. Surgical intervention is necessary, but the cornerstones of treatment are dietary and medical prevention of recurrent stone formation.

Základní historické údaje

V roce 1810 Wollstone poprvé popsal odlišný typ konkrementu z močového měchýře a nazval jej „cystic oxid“. V roce 1833 Berzelius zjistil, že složení konkrementu není oxid, ale pojmenoval jej cystin, protože pocházel podle původních předpokladů z měchýře. V roce 1908 sir Archibald Garrod zařadil cystinurii jako jednu z vrozených poruch metabolismu. V roce 1974 Yeh et al. a Dent a Rose popsali abnormální exkreci dibázických aminokyselin lysinu, argininu a ornitinu u osob s cystinurií. V roce 1955 Harris et al. publikovali fenotyp a genotyp cystinurie, kterou popsali jako autozomálně recesivní onemocnění. V roce 1961 Milne et al. informovali o snížené střevní absorpci dibázických aminokyselin u cystinuriků. V roce 1954 Tabachnick et al. popsali reakci jednoho z degračních produktů penicilinu, penicillaminu, s cystinem na bisulfid penicillamin cystein a v roce 1963 použili Crawhall et al. penicillamin k léčbě pacientů s cystinurií. V roce 1993 Lee et al. vyklonovali lidskou cDNA (rBAT – renal basic amino acid transporter) na chromosomu 2, kódující transportní protein pro cystin a dibázické aminokyseliny.

Patofyziologie

Cystin je homodimer bisulfid cysteinu s následující strukturou:



Za normálních okolností je cystin a ostatní dibázické aminokyseliny arginin, lysin a ornitin filtrovány v glomerulu a téměř kompletně reabsorbovány buňkami proximálního tubulu. Pouze 0,4% filtrovaného cystinu se objeví v moči. Za reabsorpci cystinu jsou odpovědné dva buněčné systémy s vysokou a nízkou afinitou (high-affinity a low-affinity). Obdobným způsobem je cystin absorbován v jejunu buňkami kartáčového lemu s vysokou afinitou.

Dalším zdrojem sérového cystinu je methionin.

U cystinuriků je postižen transportní systém s vysokou afinitou a neresorbovaný cystin se s ostatními dibázickými kyselinami dostává ve zvýšeném množství do moči. Střevní absorpce je postižena obdobným způsobem. Genetické studie odhalily defekt genu pro transport cystinu, lokalizovaný na chromosomu 2 (SLC3A1 podle mezinárodní genomové databáze) a na chromosomu 19 (SLC7A9). Ornitin, arginin a lysin jsou v moči kompletně rozpustné, ale cystin je za fyziologického pH moči téměř nerozpustný. Jeho rozpustnost stoupá s pH. Při pH 7,8–8 je 2–3× rozpustnější.

Dvě třetiny cystinuriků tvoří konkrementy z čistého cystinu, u 1/3 cystinuriků nalézáme konkrement smíšený – cystin a kalcium oxalát. S cystinurií je často spojena hypocitraturie, hyperkalcie a hyperurikémie. Konkrement z čistého cystinu patří podle Dretlerovy stupnice lomivosti k nejtvrdějším.

Zdraví jedinci mají denní exkreci cystinu 20 mg/g kreatininu (< 10 μmol/mmol/kreatininu).

Cystinurie je autozomálně recesivní onemocnění, které se dělí na tři podtypy: Rosenberg I, II a III. Podle klinické klasifikace fenotyp I (recesivní, cystinurie < 100 μmol/g kreatininu), fenotyp II (dominantní, cystinurie > 1000 μmol/g kreatininu) a fenotyp III (částečně dominantní, cystinurie 100–1000 μmol/g kreatininu). Homozygoti vylučují > 400 mg/d (1,7 mmol/d), obvykle 600–1400 mg/den (2,5–5,8 mmol/d). Heterozygoti I. a III. typu vylučují < 200 mg/d (0,8 mmol/d) a netvoří konkrementy. Heterozygoti II. typu vylučují 200 až 400 mg/d a mohou tvořit konkrementy.

Statistika výskytu cystinurie

USA: heterozygoti prevalence 1 : 20–200, homozygoti 1 : 1500;

celosvětově: všeobecná prevalence 1 : 7000.

Japonsko 1 : 18 000, Izrael 1 : 2500, Velká Británie 1 : 2000, Španělsko 1 : 1900, Austrálie 1 : 4000, libyjská Židé 1 : 2500, Švédsko 1 : 1000.

Obecně častěji jsou cystinurií postiženi běloši. Vyskytuje se bez sexuální preference, o něco častěji u mužů. Cystinurie se manifestuje obvykle ve 2. a 3. dekádě, vrchol je ve 22 letech. U 22% pacientů se objeví poprvé v dětství.

Podle Barbey et al. s objevuje jeden nový konkrement u pacienta za rok a průměrně se provádí jedna aktivní intervence pro litiázu za 3 roky, do středního věku tak pacienti absolvují asi sedm aktivních urologických výkonů. Riziko poškození ledvin je vysoké – může být až v 70% v závislosti na sledování a možnostech léčby. Ale podle Lindella et al. konečné stadium selhání ledvin u cystinuriků nalézáme méně než v 5%!

Obecně se konkrement vytvoří u více než u 50% asymptomatických homozygotů, 75% má oboustrannou litiázu! Po urologických intervencích bez následné medikamentózní léčby až ve 45% vznikne do 3 měsíců recidiva konkrementu. U 25% pacientů, kteří dodržují metafylaxi, vznikne recidiva za 3 roky.

Diagnostika

Moč cystinurika může mít charakteristický zápach zkažených vajec. Orientačně se využíval nitroprusidový test (Brandtova zkouška) moči na přítomnost kyselin obsahujících síru – objeví se tmavočervená až červenofialová barva vzorku. Test je ale falešně pozitivní i v přítomnosti jiných látek, obsahujících sirté skupiny – např. u jiných metabolických poruch (homocysteinurie, poruchy γ -glutamylového cyklu), v přítomnosti léků (ampicilin, N-acetylcystein, penicillamin, kaptopril). Alternativní metoda užívá redukci bisulfidu vodíkem, který vzniká reakcí HCl a Zn. Nejčastěji se využívá kvantitativní a kvalitativní analýza močových aminokyselin, která je vždy indikována při podezření na cystinurii.

Se zobrazovacími metodami na prvním místě využíváme jako u všech vyšetření urolitiázy s komplikacemi sonografii, dále pak CT (podle potřeby nativní nebo CT urografii), u alergiků na k.l. ascendentní ureteropyelografii.

Jantarový konkrement vyšetřujeme elektronovou mikroskopií a RTG difrakční krystalografií. Konkrement se vyskytuje ve dvou podtypech: hladký (smooth) s pevnou stavbou krystalové mřížky, velmi odolný rázové vlně a hrubý (rough) s homogenní, ale málo odolnou krystalovou mřížkou.

Metafylaxe

Nejdůležitější je vysoký příjem tekutin: 4–4,5 l tekutin denně. Doporučuje se popíjení průběžně a i v průběhu noci, pokud se pacient probudí na močení.

V dietě doporučujeme vegetariánskou dietu. Ta je ale pro většinu pacientů nepřijatelná. Doporučujeme proto alespoň omezení zdrojů methioninu tj. vajec, sýrů, mléka a ryb. Optimální je nízkoproteinová dieta s 0,8 g proteinů na kg tělesné váhy.

Další součástí metafylaxe je alkalizace moči pomocí kalium citrátu. Bikarbonát sodný a kombinovaný preparát natrium citrát a kalium citrát se nedoporučují, protože sodný iont obecně zvyšuje exkreci cystinu.

Vazbou na bisulfidový můstek ovlivňujeme výslednou molekulu cystinu na cystein bisulfid podle použité látky. V České republice máme k dispozici pouze penicillamin (první generaci chelátů), který má relativně vyšší výskyt vedlejších účinků (gastrointestinální intolerance, rash, artralgie, leukopenie až nefrotický syndrom, dlouhodobé užívání vede k deficitu vitamínu B₆ a vyžaduje jeho substituci). Cheláty 2. generace alfa-merkaptopropionylglycin a 3. generace bucillamine nejsou v České republice dostupné. Alternativně využíváme ACE inhibitor kaptopril v dávce 75–100 mg.

Z aktivních chirurgických procedur je metodou volby endoskopické odstranění litiázy ureterorenoskopie a perkutánní extrakce. U menších konkrementů do 15 mm je možné zkusit při vhodné lokalizaci ESWL. Dříve byly populární režimy, kombinující perkutánní přístup s následnou přímou dissolucí alkalizujícími roztoky k odstranění drobných rezi-

duálních fragmentů. Užíval se acetylcystein a tro-methamin-E. Posledně jmenovaná substance se užívala i v České republice. Dissoluce je ale velmi pomalá, náročná na provedení a dodržování těsných laboratorních kontrol a pro pacienta s rizikem zejména infekčních a metabolických komplikací. Proto byla téměř opuštěna.

Závěr:

Úspěšná léčba cystinurie není možná bez spolupráce informovaného pacienta. Diagnostika nečiní problémy, je postavena na vyšetření konkrementu a následném vyšetření močových aminokyselin ve specializovaných laboratořích. Doplňkové metabolické vyšetření zjistí přídatné odchylky. Odstranění konkrementu je díky současným možnostem dobře dostupné a volitelné podle zkušeností a možností pracoviště.

Literatura

1. **Hoffmann GF, et al.** Dědičné metabolické poruchy. Praha: Grada Publishing 2006.
2. **Worcester EM, et al.** Reduced renal function and benefits of treatment in cystinuria vs other form of nephrolithiasis. *BJU international* 2006; 97: 1285–1290.
3. **Knoll T, et al.** Cystinurie in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 19–24.
4. **Goodyer P.** The Molecular Basis of Cystinuria. *Nephron Exp Nephrol* 2004; 98: e45–e49.

Internetové zdroje:

Chandra SB, et al. Cystinurie. <http://www.emedicine.com/med/topic498.htm>
Cystinurie. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

ANTIBIOTICKÁ PROFYLAXE V UROLOGII – PROČ JSOU REALITA A PRAXE ROZDÍLNÉ?

ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN UROLOGY – WHY ARE THE REALITY AND PRACTICE DIFFERENT?

Macek P.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Summary

The goal of antibiotic prophylaxis in urology is a prevention of complications arising from diagnostic and therapeutic procedures (EAU Guidelines 2010). The problem is, that the approach to its realization is often very freestyle or even „gadgety“. Common mistakes occur due to inadequate knowledge of drugs, patient's conditions and inappropriate information handed over among physicians. There are also missing adequate-power studies in most cases or there are studies with conflicting results.

Infekční komplikace v urologii se týkají operační rány, močových infekcí nebo míst urotraktu či jiných vzdálených, které nemají přímou souvislost s místem výkonu. Infekce operační rány jsou označovány jako infekce chirurgického/operovaného místa (podle „surgical site infections“) a podle rozsahu se rozdělují na povrchové a hluboké. Infekce močových cest souvisí především s endoskopickými operacemi nebo prováděním derivací moči. Mohou být málo závažné (asymptomatická bakteriurie) nebo závažné (febrilní infekce). Infekce související s operací, ale bez přímé vazby na místo operace, jsou například epididymitida nebo pneumonie. Hlavním cílem profylaxe je zabránění vážným nebo febrilní nebo symptomatickým infekcím operovaného místa nebo močových cest nebo urosepsi, případně smrti s nimi související. Na druhou stranu jsou pacienti zatíženi riziky z vedlejších účinků podaných léčiv z různých důvodů včetně chybného dávkování, cesty podání, záměny léků apod. V neposlední řadě je cílem profylaxe racionální užití antibiotik pro prevenci selekce rezistentních kmenů. Prevence spočívá nejen v podání určitého léčiva, ale i v plánování operace a chování personálu.

Otevřené operace jsou děleny na čisté, čisté-kontaminované, kontaminované a špinavé. Identicky to lze uplatnit na operace laparoskopické. EAU panel expertů se kloní k řazení operací s otevřením močových cest při negativní kultivaci moči mezi čisté-kontaminované. Důvodem je riziko kolonizace. Stejně jsou řazeny i operace endoskopické a transuretrální. Rizikových faktorů je celá řada, nicméně mezi hlavní patří přítomnost močového katétru, předchozí infekce močových cest a dlouhodobá hospitalizace.

Co je zcela nezbytné? Všichni pacienti musí mít předoperačně provedenu kultivaci moči. Pacienti

s pozitivním záchytem musí být předem zaléčeni. Do přípravy patří i odstraňování ochlupení – je prokázáno, že odstranění bezprostředně před výkonem (tj. na sále) je spojeno s nižší mírou infekcí proti holení na oddělení. Také je trend k odstraňování ochlupení principem „clip not cut“, tj. spíše principem stříhání než holení žiletkou, vzhledem k minimalizaci kožních mikrotraumat.

Výběr antibiotika závisí na předpokládaných původcích. Při podávání antibiotika parenterálně (tj. intravenózně!) je odpovídajícím dobou začátek anestezie nebo 30 minut před zahájením výkonu. Při perorálním podání by k tomu mělo dojít minimálně 1 hodinu předem, ideálně však 2. Cílem je výkon při optimálních tkáňových nebo plazmatických hladinách léčiva. K tomu je zapotřebí také podání odpovídající dávky s přihlédnutím ke hmotnosti nebo komorbiditám (renální funkce apod.). Délka podávání antibiotik by optimálně měla být co nejkratší, pro většinu výkonů se pohybuje od jediné dávky do 24hodinové aplikace.

Mezi nejlépe zdokumentované výkony patří transrektální biopsie prostaty a transuretrální rektce prostaty. V obou případech je úroveň důkazů 1b a stupeň doporučení A. Profylaxi by měli dostat všichni pacienti postupující uvedeným výkonům. U biopsií prostaty je optimální trvání 24 hodin pro pacienty bez přídatných rizik. Pro operace s využitím střevních segmentů (operace čisté-kontaminované nebo kontaminované) je doporučena délka profylaxe 24 hodiny. Při delší trvání výkonu nebo při specifických rizikových faktorech je vhodné trvání až 72 hodin.

**KOMUNITNÍ MOČOVÉ INFEKCE,
MANAGEMENT RECIDIVUJÍCÍCH
UROINFEKČÍ**
URINARY TRACT INFECTION,
MANAGEMENT OF RECURRENT UTI

Matoušková M.

Urocentrum Praha

Summary

As for the frequency, urinary tract infections occupy the second position in our social and economical environment. GPs and other specialists participate on therapy of UTI. Tissue infections belong to urologists. Emergence and progress of the disease into chronic stadium have been caused by incorrect or insufficient therapeutic modality. In case of late diagnosis and therefore delayed proper therapy such care costs much more. Moreover quality of life of these patients and their relatives become worse. Optimal diagnostic and therapeutic steps in UTI are described.

Močové infekce obsadily druhé místo mezi infekčními onemocněními u nás a v zemích s obdobným klimatickým a sociálně-ekonomickým prostředím. Uroinfekce jsou charakterizovány přítomností patogenní flory v moči nebo tkáni močových cest. Nejčastějšími patogeny jsou bakterie, méně často jejich atypické formy, mycety, viry či parazité. Obvyklé empirické zahájení léčby u akutních stavů vychází ze znalosti předpokládaného původce, stavu rezistence v příslušné lokalitě a alergickém terénu jedince. Bohužel právě u nejčastější diagnózy, akutní nekomplikované cystitidy, bývá i nejvíce chyb v racionálním léčebném postupu. Nesprávný výběr antimikrobiálního přípravku při zahájení empirické léčby, její neadekvátní trvání, poddávkování léčebného přípravku nebo špatná compliance pacienta bývají nečastější chyby, které se podílejí na rozvoji chronicity a úporně se opakujících obtíží. Úprava antimikrobiální léčby podle výsledku mikrobiologického vyšetření při perzistenci či relapsu nebývá možná. Přesto že je založení moče k mikrobiologickému vyšetření doporučováno, nebývá tak v klinické praxi často postupováno. Léčba bývá zahajována na základě vyšetření „papírkem“, a neumožňuje tak hodnocení mikrobiologické odpovědi. Tak přicházejí na urologická oddělení zástupy mladých žen, u kterých máme v parere napsáno RIMC a kromě údaje dysurických obtíží a množství spotřebovaných antibiotik schází jakékoliv vyšetření, včetně mikrobiologického vyšetření moči před opakovaným zahájením terapie.

Racionální vyšetření pacienta s recidivujícími obtížemi zahrnuje dobře a široce odebranou anamnézu včetně citlivých osobních intimních informací, mikrobiologické vyšetření, ultrasonografii a endoskopické vyšetření. Rozsah urologického vyšetření vychází z Doporučených postupů schvá-

lených České urologické společnosti ČLS JEP a OKU ČLK. Mikrobiologické vyšetření a jeho rozsah je tím, co může diagnostiku a následnou léčbu významně prodražit. Zejména u pacientů s recidivujícími infekty by léčba měla být nasazována až na základě nálezů mikrobiologického vyšetření. Především u žen se často za mikčnými symptomy skrývá bakteriální vaginóza se zanedbatelným močovým nálezem, u mužů s příznaky chronické prostatitidy či syndromu chronické pánevní bolesti rovněž bývá mikrobiologický nález chudý. Systémová antimikrobiální léčba u těchto pacientů jen „začarovaný“ kruh obtíží, ve kterém se pacient stále více zaměřuje na své obtíže a antibiotika neustále vyžaduje, prohlubuje.

Racionální antimikrobiální léčba předpokládá vhodný výběr přípravku, správné dávkování (event. korekci dávky na základě farmakokinetiky přípravku podle renálních či hepatálních funkcí), předpokládaný průnik do tkání, logickou dobu podávání přípravku. Podávání antimikrobiální léčby v době gravidity a laktace se řídí samostatnými pravidly. Před zahájením léčby bychom měli u každé ženy ve fertilním věku zvažovat možnou graviditu.

Na pracovišti jsme se zhodnocením velkých souborů pacientů zaměřili na racionální postup při vyšetření a léčbě pacientů s recidivujícími infekcemi dolních močových cest. O zařazení jednotlivých vyšetření do algoritmu u konkrétního pacienta rozhoduje kromě trvání obtíží a předchozí antimikrobiální léčby množství dalších faktorů, např. eventuelní plánovaná gravidita. Ovšem patří sem i snaha daného páru dodržovat léčebný režim, důvěra mezi lékařem a pacientem a pochopení klienta, v čem režim spočívá. Přesto u malého procenta nemocných při dodržování léčebného režimu a racionální antimikrobiální léčbu neuspějeme.

SEKCE V. – UROLITIÁZA

úterý 11. ledna 2011 (16.00–18.00)

**LIEČBA UROLITIÁZY
EXTRAKORPORÁLNOU LITOTRYSPIOU –
SÚČASNÉ MOŽNOSTI A POSTUPY
TREATMENT OF UROLITHIASIS WITH
EXTRACORPOREAL LITHOTRIPSY – ACTUAL
OPTIONS AND PROCEDURES**

Minčík I.¹, Daňova M.²¹Klinika urológie, FNŠP J. A. Reimana, Prešov,
Slovenská republika²MR pracovisko, Prešov, Slovenská republika**Summary**

Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) revolutionized stone treatment in the 1980s. During this period the indications of ESWL treatment were defined and > 90% of stones were treated with this technique. Further developments such as ESWL in a dry surrounding, without anesthesia with sedoanalgesia and as an outpatient procedure were obtained in the second-generation lithotripters, but efficacy of stone disintegration reduced. The latest-generation lithotripters are at least as effective as the first lithotripters, but are much cheaper and are more versatile. ESWL is recommended according actual EAU Guidelines, as first choice treatment in radiopaque kidney stones smaller than 2 cm. The success rate depends on clinical factors (appropriate selection) and energy delivered to the stone. The energy delivered to the stone may improve by modifying focal geometry, using dual fragmentation, delivering SW at low rate, proper positioning and coupling, and with adequate analgesia.

Extrakorporálna litotrypsia (LERV) bola revolučnou zmenou v liečbe urolitiázy začiatkom 80. rokov. V tomto období boli stanovené kritéria liečby pomocou LERV a viacej ako 90% konkrementov bolo liečených touto technikou. Ďalší vývoj LERV u v suchom prostredí bez anestézie s analgosedáciou ako ambulantný zákrok sa dosiahol u druhej generácie litotryptorov, pričom sa však znížila účinnosť dezintegrácie konkrementov. Moderná generácia litotryptorov má rovnakú efektívnosť trypsie ako prvé prístroje, pričom sú oveľa lacnejšie a všestrannejšie. Aktuálne EAU klinické návody pre urolitiázu (EAU Guidelines) odporúčajú extrakorporálnu litotrypsiu ako primárnu liečbu kontrastných konkrementov v obličke menších ako 2 cm. Úspech litotrypsie závisí od klinických faktorov (dôležitá je optimálna selekcia pacientov) a od energie, ktorá pôsobí priamo na konkrement. Zlepšenie účinnosti energie pôsobiacej na konkrement je možné dosiahnuť modifikáciou geometrie fokusu, pomocou duálnej fragmentácie, optimálnou polohou pacienta s dostatočnou analgéziou.

Hlavným kľúčom úspešnej litotrypsie konkrementov v močových cestách je efektívna dezintegrá-

cia. Zdroje energie, ktoré sa používajú v súčasných litotryptoroch, sú založené na princípoch elektrohydraulických, elektromagnetických a piezoelektrických generátorov. V súčasnosti je akceptovaným postupom zníženie frekvencie úderov. Okrem toho sa odporúča optimálna predoperačná diagnostika polohy konkrementov a určenie ich denzity (napríklad pomocou CT). Dôležitým postupom pri LERV je predoperačné vyšetrenie pacienta včítane kvalitnej anamnézy (známky krvácania, príznaky močovej infekcie, ochorenia srdca a vysoký krvný tlak). Lepšia selekcia pacientov, používanie stentov, liekov na relaxáciu močovodu viedlo k zlepšeniu efektivity liečby. Napriek týmto zlepšeniam nemáme v súčasnosti k dispozícii efektívnejšie prístroje ako bol pôvodný HM3. Endourologické inštrumentárium sa výrazne zlepšilo a v mnohých prípadoch endoskopické postupy nahradili menej invazívnu extrakorporálnu litotrypsiu. Preto sa intenzívne skúmajú možnosti zlepšenia kvality extrakorporálnej dezintegrácie konkrementov. Jedným z podstatných efektov, ktorý ovplyvňuje výsledok extrakorporálnej litotrypsie, je transfer energie cez telo pacienta ku konkrementu. Možnosti zlepšenia dezintegrácie konkrementov spočívajú v dokonalejšom prepojení zdroja energie a tela pacienta. V tejto súvislosti skúma sa geometria a fokusácia prechodu rázových vln cez telo pacienta a analyzujú sa výsledné kavitačné efekty na konkrement (1).

Z hľadiska zloženia konkrementov najlepšie výsledky (úspešnosť trypsie 38–81%) sú u kalcium oxalát dihydrátu, hydroxyapatitu, cystínu a urátových konkrementov. Niečo menšia úspešnosť (60–63%) je u kalcium oxalát monohydrátu, brushitu a hladkých cystínových konkrementov (2). Pre odliatkovú litiázu je LERV doplnkový postup po realizácii primárnej liečby (PEK, otvorená operácia) (3). Pre cystínové konkrementy v obličke je pre LERV odporúčaná veľkosť do 2 cm (4).

U detí sa akceptuje liečba urolitiázy pomocou LERV ako najmenej invazívny postup. Poloha pacienta na bruchu počas extrakorporálnej litotrypsie sa v súčasnosti označuje za nevhodnú z hľadiska zhoršenia komfortu pre pacienta (sťažené dýchanie) a zhoršenia zamerania polohy konkrementu (1).

Pre ureterálne konkrementy veľkosti > 6–7 mm sa odporúča aktívny prístup a LERV *in situ* sa v týchto prípadoch považuje za metódu prvej voľby u RTG kontrastných konkrementov (úroveň dôkazu I, stupeň odporúčania A). V prípade sprievodnej uroinfekcie sa odporúčajú súčasne antibiotiká (II B). Absolútnymi kontraindikáciami pre liečbu ESWL sú závažné kostné malformácie, ťažká obezita, tehotenstvo a aneurizma aorty alebo renálnej artérie (4).

Záver

Aktuálne EAU klinické návody (EAU Guidelines) odporúčajú extrakorporálnu litotrypsiu ako primárnu liečbu kontrastných konkrementov menších ako 2 cm. Úspech litotrypsie závisí od klinických faktorov (dôležitá je optimálna selekcia pacientov)

a od energie která působí přímo na konkrément. Zlepšení účinnosti energie působící na konkrément je možné dosáhnout modifikací geometrie fokusu, pomocou duální fragmentácie a optimálnou polohou pacienta s dostatočnou analgéziou.

Literatúra

1. **Perks AE, Schuler TD, Lee J, Ghiculete D, Chung DGDA, Honey RJ, Pace KT.** Stone attenuation and skinto-stone distance on computed tomography predicts for stone fragmentation by shock wave lithotripsy. *Urology* 2008; 72(4): 765–769.
2. **Augustin H.** Prediction of stone-free rate after ESWL. *Eur Urol* 2007; 52: 318–320.
3. **Petřík A.** Dnešní indikace extrakorporální litotrypse v léčbě urolitiázy – co se změnilo? *Urol List* 2008; 6(3): 14–21.
4. **Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Seitz C, Straub M, Traxer O.** EAU Guidelines on Urolithiasis, 2010.

MINIPERKUTÁNNÍ OPERACE LEDVIN A HORNÍCH MOČOVÝCH CEST MINI-PERCUTANEOUS RENAL AND UPPER URINARY TRACT SURGERY

**Köhler O., Belej K., Kaplan O., Kočárek J.,
Drlík P., Fojtík P., Chmelík F.**

Urologické oddělení ÚVN Praha

Summary

The aim of the lecture is presentation of indications and surgeries results in 50 cases.

Cíl práce

Prezentace indikací a výsledků 50 miniperkutánních operací.

Materiál a metody

V letech 2005–2010 jsme provedli z celkového počtu 435 perkutánních operací 50 výkonů z miniperkutánního přístupu, který jsme definovali jako přístup z perkutánního kanálu do velikosti 18 F. Do studie jsme nezařadili výkony flexibilním nefroskopem v první nebo druhé době perkutánních operací, které považujeme za integrální součást klasických perkutánních operací (4). U 22 pacientů byl výkon proveden pro residuální litiázu po SWL, u 12 pro divertikulolitiázu, u 13 nemocných pro striktury v KPS ledviny a u tří pro uroteliální tumor. Ureteroskop 9 F byl použit 31×, ureteroresektoskop 2×, flexibilní ureteroskop 3×, flexibilní nefroskop použitý primárně pro miniperkutánní operaci 6× a kombinace endoskopů 10×.

Výsledky

Celkem jsme operovali 50 nemocných, 29 mužů a 21 žen o průměrném věku 59 let. Operační čas miniperkutánních operací byl v průměru 74 minut (30–120 min) a byl závislý na typu operace. Krevní ztráty byly hodnoceny jako míra podání množství krevních jednotek peroperačně, nebo pooperačně. Krevní převod jsme museli podat u tří nemocných, vesměs po operacích pro striktury. U další pacientky došlo v pooperačním období po endoresekcii krčku kalichu k sekundárnímu krvácení, pro které jsme museli provést superselektivní embolizaci. Jiné vážnější komplikace jsme nezaznamenali. Doba hospitalizace byla stejná jako u jiných perkutánních operací 5,3 dne.

Závěr

Původní cíle miniperkutánních operací u dospělých, tj. snížení krevní ztráty, zkrácení doby operace a hospitalizace, nebyly splněny. Také snaha prokázat menší poškození renální tkáně při vytvoření menšího perkutánního kanálu nebyla potvrzena, jak uvádí Traxer ve srovnávací studii tkáňového poškození u prasat při vytvoření perkutánního kanálu 18 a 30 F, kde je rozdíl zcela minimální. Přesto jsou miniperkutánní operace velmi dobrým doplňkem perkutánních operací v případech, kdy je velká disproporce mezi velikostí cílové struktury a průměrem endoskopu. Nejen, že ušetříme ledvinu většího

jizvení z většího perkutánního kanálu, ale šetříme zejména krčky kalichů, kde je větší riziko krvácení i jizvení. Platí to zejména u výkonů, kde musíme vytvořit větší množství perkutánních kanálů. Nevýhodou miniperkutánních přístupů je jednoznačně horší viditelnost, možnost manévrování s tenkými endoskopy s malými pracovními kanály. Možnost použití laseru je proto při těchto výkonech velkou výhodou.

PERKUTÁNNÍ NEFROLITOTOMIE PERCUTANEOUS NEPHROLITHOTOMY

Minárik I., Schmidt M., Jerie J., Babjuk M.

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Summary

Percutaneous nephrolithotomy is a standard therapeutic method of treatment of nephrolithiasis. Its role has changed in past 34 years. Nowadays, it is the method of the first choice in solving large or multiple nephrolithiasis, possibly renal stones located in lower calyx.

Perkutánní nefrolitotomie (PNL) od svého uvedení od praxe v roce 1976 (1) získala pevné místo v terapii nefrolitiázy. Indikace se v průběhu let změnila v závislosti na zavedení nových technik do praxe, např. ESWL nebo flexibilní ureterorenoskopie. Nicméně i PNL prošla vývojem jak technickým (např. různé typy trypsi – balistická, sonolitotrypse, laserová trypse), tak metodickým, např. přístupu do dutého systému ledviny. Zlatým standardem se stal přístup v poloze na břiše. V posledních letech se však mnozí autoři vracejí k původní poloze na zádech, či jejím modifikacím (2–5). Důvodem je rozvoj technik spočívající v kombinaci PNL a RIRS (retrogradní intrarenální chirurgie) v jedné době, současně výhody anesteziologické a metodické spočívající v možnosti vyhnout se manipulacím s obézními pacienty. V posledních 10 letech došlo také ke zmenšení nástrojů pro PNL, které se užívají častěji u pediatrických pacientů (tzv. mini-perc).

V současné době je perkutánní nefrolitotomie metodou první volby u kontrastní nebo cystinové nefrolitiázy větší než 20 mm nebo povrchu větším než 300 mm², také u větších odlitkových konkrementů (6). U menších konkrementů je PNL metodou druhé volby po ESWL vzhledem k větší morbiditě, delší době hospitalizace a četnějším komplikacím. Jinak je tomu u konkrementů lokalizovaných v dolní kalichové skupině, kde po 3 měsících od léčby má PNL vyšší tzv. stone free rate ve srovnání s ESWL (7). Mezi komplikace PNL související s punkcí dutého systému ledvin patří významné krvácení z parenchymu v < 8% (nejčastěji uváděné 0,5–1,5%) (8–10), poranění kolon 0–0,8% (9, 11), poranění pleury v případě přístupu nad 12 žebrem (0–3,1%) (12, 13) a perforace pánvičky vodičem (do 7%). Komplikace související s extrakcí litiázy jsou také četné, např. horečka je udávána v 20–30% (9, 12, 14, 15), nebo sepse v 0,3–4,7% (9, 10, 12–14). Tyto komplikace jsou častější u infikovaných konkrementů, u kterých je nutná profylaxe antibiotiky a také dostatečná drenáž dutého systému po výkonu. Celkovou úspěšnost PNL lze hodnotit tzv. stone free rate, který je v případě PNL > 90%.

V našem souboru pacientů v letech 2002–2010 bylo metodou PNL operováno celkem 483 pacientů (278

mužů, 205 žen), průměrný věk skupiny byl 55 let (18–87 let) a průměrný BMI 27,7 (17,5–43,8). Většina pacientů (69,1%) byla primárně řešena PNL, v 30,9% případů šlo o předchozí relokaci ureterolitiázy do dutého systému ledviny. Ve 20% jsme odstraňovali konkrement větší než 20 mm, ve 42% se jednalo o vícečetnou nefrolitiázu. Auxiliární výkony byly nutné v 18,8% (2. doba PNL 35%, flexibilní nefroskopie 49,5%, ureteroskopie 15,5%). Průměrný operační čas dosahoval 80 minut. Stone free rate, který jsme definovali jako kompletní odstranění litiázy z ledviny, byl v naší skupině v 87%. I přes velké množství výkonů jsme měli nízké procento závažných komplikací (seps 4,2%, AV fistuly 0,7%, transfuze 1%).

Perkutánní nefrolitotomie má v současné době významnou úlohu v řešení objemné, či vícečetné nefrolitiázy. I přes vyšší morbiditu ve srovnání s méně invazivními metodami má PNL nejvyšší stone free rate, což ji činí ve správné indikaci metodou první volby.

Literatura

1. **Fernstrom I, Johansson B.** Percutaneous pyelolithotomy. A new extraction technique. *Scand J Urol Nephrol* 1976; 10(3): 257–259.
2. **de la Rosette JJ, Tsakiris P, Ferrandino MN, Elsakka AM, Rioja J, Preminger GM.** Beyond prone position in percutaneous nephrolithotomy a comprehensive review. *Eur Urol* 2008; 54(6): 1262–1269.
3. **De Sio M, Autorino R, Quarto G, Calabro F, Damiano R, Giugliano F, et al.** Modified supine versus prone position in percutaneous nephrolithotomy for renal stones treatable with a single percutaneous access a prospective randomized trial. *Eur Urol* 2008; 54(1): 196–202.
4. **Ibarluzea G, Scoffone CM, Cracco CM, Poggio M, Porpiglia F, Terrone C, et al.** Supine Valdivia and modified lithotomy position for simultaneous anterograde and retrograde endourological access. *BJU Int* 2007; 100(1): 233–236.
5. **Scoffone CM, Cracco CM, Cossu M, Grande S, Poggio M, Scarpa RM.** Endoscopic combined intrarenal surgery in Galdakao–modified supine Valdivia position a new standard for percutaneous nephrolithotomy? *Eur Urol* 2008; 54(6): 1393–1403.
6. **Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Seitz C, Straub M, et al.** Guidelines on Urolithiasis. In *European Association of Urology Guidelines 2010 Edition* 2010: 27–30.
7. **Srisubut A, Potisat S, Lojanapiwat B, Settawong V, Laopaiboon M.** Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL): versus percutaneous nephrolithotomy (PCNL): or retrograde intrarenal surgery (RIRS): for kidney stones. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(4): CD007044.
8. **Srivastava A, Singh KJ, Suri A, Dubey D, Kumar A, Kapoor R, et al.** Vascular complications after percutaneous nephrolithotomy are there any predictive factors? *Urology* 2005; 66(1): 38–40.
9. **Michel MS, Trojan L, Rassweiler JJ.** Complications in percutaneous nephrolithotomy. *Eur Urol* 2007; 51(4): 899–906.
10. **Patel RD, Newland C, Rees Y.** Major complications after percutaneous nephrostomy—lessons from a department audit. *Clin Radiol* 2004; 59(8): 766.
11. **Segura JW, Patterson DE, LeRoy AJ, Williams HJ, Jr., Barrett DM, Benson RC, Jr., et al.** Percutaneous removal of kidney stones review of 1,000 cases. *J Urol* 1985; 134(6): 1077–1081.
12. **Lee WJ, Smith AD, Cubelli V, Badlani GH, Lewin B, Vernace F, et al.** Complications of percutaneous nephrolithotomy. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148(1): 177–180.
13. **Vorrakitpokatorn P, Permtongchuchai K, Raksamani EO, Phetongkam A.** Perioperative complications and risk factors of percutaneous nephrolithotomy. *J Med Assoc Thai* 2006; 89(6): 826–833.
14. **Aron M, Yadav R, Goel R, Kolla SB, Gautam G, Hemal AK, et al.** Multi-tract percutaneous nephrolithotomy for large complete staghorn calculi. *Urol Int* 2005; 75(4): 327–332.
15. **Dogan HS, Sahin A, Cetinkaya Y, Akdogan B, Ozden E, Kendi S.** Antibiotic prophylaxis in percutaneous nephrolithotomy prospective study in 81 patients. *J Endourol* 2002; 16(9): 649–653.

SOUČASNÉ MOŽNOSTI LÉČBY STRUVITOVÉ LITIÁZY CONTEMPORARY MANAGEMENT OF STRUVITE STONES

Petřík A.

Urologické oddělení Nemocnice České Budějovice,
a.s.

Summary

Management of struvite stones, due to the infective aetiology of them, is different from the management of calcium stones. It requires a comprehensive approach to remove the stone burden and prevent stone recurrence.

These stones are frequently in women, infants, and the elderly, and in the patients who are at greater risk for urinary tract infections. The majority of struvite stone are staghorn stones.

The key role in the treatment of struvite staghorn stones has percutaneous nephrolithotomy with or without SWL as an adjustment procedure. Hemiacidrin irrigation is possible to use for clearance of residual fragments. Ureteroscopic treatment and SWL monotherapy are indicated only in selected cases. All procedures should be performed under antibiotic prophylaxis.

The careful follow-up is essential after removing of the stone. The long term antibiotic therapy has a major role in prevention of recurrence of struvite stones.

Léčba struvitové litiázy je vzhledem k její infekční etiologii odlišná od terapie kalcium oxalátové litiázy a vyžaduje komplexní přístup skládající se nejen z vlastního odstranění konkrementu, ale i z léčby zabraňující recidivě konkrementu.

Struvitová litiáza se nejčastěji vyskytuje u žen, dětí, starších osob a u pacientů, kde je zvýšené riziko infekcí močových cest. Většina struvitových konkrementů jsou odliťkové konkrementy. Klíčovou roli v terapii struvitové litiázy má perkutánní nefrolitolapaxe eventuálně doplněné ESWL. Irigaci hemiacidrinem je možné užít k odstranění drobných reziduálních fragmentů. Retrográdní uretroskopická terapie nebo ESWL monoterapie je indikována jen v selektivních případech. Všechny výkony je nutné provádět pod clonou antibiotik. Pečlivé sledování pacientů po odstranění konkrementu je nezbytností. Dlouhodobá antibiotická terapie a nezastupitelnou roli v prevenci recidivy onemocnění.

KONTROVERZE V LÉČEBNÝCH METODÁCH LITIÁZY CONTROVERSIES IN TREATMENT METHODS IN LITHIASIS

Vobořil V.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Summary

Discussion over interesting articles about opinions, results and advancements in treatment of urolithiasis with ESWL, PCNL, URS and conservative approach in the world on last 3 years.

Diskuse nad zajímavými názory, výsledky a postupy v oblasti léčby urolitiázy extrakorporální lititrypsi, perkutánními výkony, ureteroskopií a konzervativní léčbou ve světě za poslední 3 roky.

SEKCE VI. – PEDO-UROLOGIE

středa 12. ledna 2011 (8.00–11.00)

HYOSPADIA**HYOSPADIA****Javorka K.**

Urologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta UK a UN Martin, Slovenská republika

Summary

Hypospadias is a congenital disorder of the urethra. The etiology of this disorder is unknown. Optimal age for hypospadias correction is usually between 6 and 24 month. The aim of treatment is to create a sufficiently wide neouretra, without fistula, strictures or hairs, and straight penis with aesthetic skin cover.

Úvod

Hypospádia (gr. *hypo* – pod, *spadon* – rázštep, štrbina) je vrodená vývojová chyba močovej rúry s neúplným vytvorením prednej časti. Hypospádia sa vyskytuje u 1 zo 125–300 narodených chlapcov. Incidencia hypospádie sa vo vyspelých štátoch za posledných desať rokov zdvojnásobila.

Etiológia

Hypospádia môže vzniknúť pri abnormálnej produkcii testosterónu vo fetálnom semenníku, pri nízkej androgénnej senzitivite cieľových tkanív, pri predčasnom ukončení androgénnej stimulácie alebo vplyvom estrogénov a progesterónu. Zvýšená incidencia hypospádie za posledných 20 rokov hovorí o vplyve environmentálnych faktorov. Inou príčinou vzniku hypospádie môže byť nedostatok epidermálneho rastového faktora, prípadne vaskulárna príčina. Rizikový je vek matky nad 30 rokov a aj fertilizácia in vitro. Hypospádia môže byť súčasťou syndrémov, popisovaná je genetická predispozícia (1).

Klasifikácia hypospádií

Pri hypospádií nie je vonkajšie ústie uretry uložené na vrchole glans penis, ale proximálnejšie na ventrálnej strane penisu. Rozlišujeme tri formy hypospádie:

- distálne (50%) – glandulárna a koronárna hypospádia,
- stredné (30%) – penilná distálna, penilná mediálna a penilná proximálna hypospádia,
- proximálne (20%) – penoskrotálna, skrotálna a perineálna hypospádia. Z chirurgického hľadiska je postačujúce rozdelenie hypospádií na proximálne a distálne varianty. Čím proximálnejšie sa nachádza meatus, tým častejšie je hypospádia spojená s tzv. chordou. Chordu tvorí zvyčajne jazvovité tkanivo v okolí meatu, ktoré spôsobuje ventrálne zakrivenie penisu. Zakrivenie penisu nemusí byť spôsobené iba s jazvovitou chordou, ale aj tzv. kožnou chordou (až 50% zakrivení). Jeho príčinou môže byť aj nepomer dĺžok ventrálnych a dorzálnych rozmerov kavérnóznych telies alebo krátka uretrálna platnička, prípadne ich kombinácia.

Diagnostika hypospádie

Diagnostika býva jednoduchá, spočíva v aspekcii pri pôrode, resp. v novorodeneckom veku. Najľahšie formy hypospádie a hypospádiu s megameatom

pri intaktnej predkožke možno prehliadnúť a penis nesprávne pokladať za fyziologický

Cieľ liečby

Hlavným cieľom liečby je vytvoriť dostatočne širokú neouretru od miesta pôvodného ústia uretry až po vrchol glans penis, bez fistuly, striktúry alebo chlupov, ako aj rovný penis s estetickým kožným krytom. Súčasnú modernú liečbu charakterizuje tieto zásady:

- prednostné používanie živených lalokov a okolitých živených tkanív namiesto štepov,
- uprednostňovanie jednodobých plastík,
- definitívna úprava do 1–2 rokov života dieťaťa,
- korekcia aj najnižších stupňov hypospádie (najdistálnejších foriem) (2).

Optimálny čas na plastiku hypospádie

Viacerí autori udávajú ako optimálny čas obdobie medzi 6. a 24. mesiacom života dieťaťa. Urgentný postup si vyžaduje iba súčasná stenóza hypospádického meatu (3).

Postupy a odporúčenia pri liečbe hypospádií

Pre zvolenie správneho terapeutického postupu je nutné definovať, či sa bude jednať o **funkčne nevyhnutnú**, alebo o **estetickú** operáciu. Všetky operačné zákroky je nevyhnutné prejednať s rodičmi. Pri liečbe distálnych variantov hypospádie sa v súčasnosti odporúčajú:

- povytiahnutie ústia – meatal advancement;
- povytiahnutie ústia s glandoplastikou – meatal advancement and glanduloplasty incorporated (MAGPI);
- tubularizovaná incidovaná platnička-tubularized incised plate (TIP); príp. Mathiau, King-Duplay, Onlay plastika atď. (4).

Pri liečbe proximálnych variantov hypospádie sa odporúčajú:

- onlay plastika,
- inlay-onlay plastika,
- dvojdobá plastika,
- tubularizovaná incidovaná platnička – tubularized incised plate (TIP),
- plastika sec. Duckett (transverse tubularized island flap), tube onlay, plastika z okolitej kože, z bukálnej sliznice dutiny ústnej atď. (5).

Literatúra

1. **Baskin LS.** Hypospadias and urethral development. *J Urol* 2000; 163: 951–956.
2. **Kočvara R, Dvořáček J.** Hypospadias urethry – nové trendy v léčbě. *Čs Pediat* 1995; 50: 657–659.
3. **Perimutter AE, Morabito R, Tarry WF.** Impact of patient age on distal hypospadias repair: a surgical perspective. *Urology* 2006; 68: 648–651.
4. **Snodgrass WT, Koyle M, Manzoni G, Hurwitz R, Caldamone A, Ehrlich R.** Tubularized incised plate hypospadias repair: results of a multi-center experience. *Journal of Urology* 1996; 156: 839–841.
5. **Tekgul H, Ridmiller H, Gerharz P, Hoebeke R, Kočvara R, Nijman R, Chadmayr R, Stein R.** Guidelines on Paediatric Urology. European Association of Urology 2008; 3: 19–24.

SYNDROM AKUTNÍHO ŠOURKU – TORZE SPERMATICKÉHO PROVAZCE ACUTE SCROTUM – SPERMATIC CORD TORSION

Drlik M.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Summary

Acute scrotum in children is characterized by acute changes of the scrotum and/or its content, like pain, oedema, change of colour and consistence. An emergency differential diagnosis is required to install appropriate therapy to prevent irreversible changes. The principal diagnosis to exclude is a spermatic cord torsion. Pathophysiology, symptoms, work-up and treatment of the disease are discussed in detail.

Obsah sdělení

Syndrom akutního šourku u dětí je charakterizován klinickým obrazem akutně vzniklých změn na šourku. Jde především o bolest, prosáknutí, otok, změnu velikosti, barvy či konzistence šourku. Je zde nezbytná rychlá diferenciální diagnostika, protože některá onemocnění rychle vedou k nevratným změnám funkce varlete.

Incidence, etiologie a patofyziologie

Nejčastěji nalézanou příčinou tohoto syndromu je torze apendixu varlete (45–57 %), s torzí semenného provazce se setkáváme méně často (26–27 %), epididymitis nalézáme u dětí vzácně (10–11 %). V diferenciální diagnostice je nutné také vyloučit uskřínutou tříselnou kýlu. Dalšími, méně častými příčinami jsou především: akutní orchitis, trauma, Henoch-Schönleinova purpura, idiopatický edém šourku, Fourniérova gangréna, krvácení do nádoru varlete, appendicitis v tříselné kýle. V diferenciální diagnostice je třeba vzhledem rychlosti nastupujících ischemických změn nejprve vyloučit torzi semenného provazce. Nejčastěji se s ní setkáváme u adolescentů a v novorozeneckém období. Za predispozici intravaginální torze je považován vysoký úpon obalů varlete na semenný provazec (clapper bell deformity). Uplatňuje se rovněž náhlá kontrakce kremasterického svalu, upínajícího se spirálně na semenný provazec. Vznik extravaginální torze u novorozenců je umožněn ještě nedostatečně pevně vytvořeným spojením mezi tunica vaginalis a dalšími obaly varlete. Za nejvýznamnější rizikové faktory poškození tkáně varlete je považována doba od začátku obtíží a stupeň torze provazce. K poškození varlete dochází nejen při ischemii, ale též při reperfuzi. Na významném postižení spermiogeneze se také pravděpodobně podílejí vrozené změny a opakované ischemicko-reperfuční postižení při předcházejících intermitentních torzích (1). Autoimunitní poškození potvrzeno nebylo.

Klinický obraz a vyšetření

Základním příznakem torze spermatického provazce je náhle vzniklá a rychle se rozvíjející bolest.

Doprovodné vegetativní příznaky jsou běžné. U 4–8 % pacientů nalézáme v anamnéze trauma. Při fyzikálním vyšetření má největší význam pohmatové vyšetření v prvních hodinách od vzniku obtíží. Varle je větší, palpačně bolestivé, lze jej odlišit od nadvarlete. Edém nemusí být zpočátku přítomen. Zarudnutí kůže a zvýšená tělesná teplota obvykle chybí. Varle bývá uloženo v šourku o něco výše. Výbavnost kremasterického reflexu na postižené straně šourku vylučuje torzi s téměř 100% senzitivitou.

Typická anamnéza spolu s typickým klinickým nálezem je indikací k akutní revizi šourku. Další zobrazovací vyšetření k potvrzení diagnózy nejsou třeba, protože ani průkaz přítomnosti perfuze varletem pomocí ultrazvuku torzi s jistotou nevylučuje a vede pouze ke zbytečné prodlevě v léčbě. V případě, že anamnéza a/nebo klinický nález nejsou pro torzi semenného provazce typické, je indikováno ultrazvukové vyšetření šourku a semenného provazce. Ultrazvukové vyšetření potvrzující zachovalý průtok krve ve varleti pomocí barevného Dopplerovského zobrazení představuje v současné době zlatý standard. Jeho hlavními výhodami jsou: rychlost, neinvazivita a schopnost posoudit anatomické detaily. Má vysokou specifitu (97–100%) a o něco nižší senzitivitu (63–100%). Průkaz zachovalého cévního průtoku torzi zcela nevylučuje. Příčinou může být jen snížený průtok v časných fázích onemocnění, intermitentní torze, případně falešně pozitivní záznam arteficiálního dopplerovského signálu při pohybu sondy. Nepřítomnost průtoku nadvarletem svědčí též s vysokou senzitivitou pro torzi. Ultrazvukové vyšetření spermatického provazce pomocí sondy s vysokým rozlišením HRUS (high resolution ultrasonography), založené na průkazu náhlé změny šíře semenného provazce a přerušení lineárního průběhu jeho cév, je dle nedávno publikované multicentrické studie (2) nejspolehlivější známkou prokazující torzi provazce (96% senzitivita, 99% specifita). Scintigrafické vyšetření šourku je v klinické praxi využíváno omezeně.

Léčba

Dle doporučení EAU a ESPU z roku 2009 je urgentní revize šourku indikována při trvání obtíží do 24 hodin, při trvání nad 24 hodin je možný semielektivní výkon. Při nespolehlivé anamnéze a klinickém nálezu, nevylučujícím možnost reziduální vitality varlete, je vhodné přistoupit k urgentní revizi i po 24 hodinách.

Již při stanovení diagnózy je možné se pokusit o manuální detorzi spermatického provazce. I při úspěchu je však revize nutná. Pokud při chirurgické revizi dojde k obnovení průtoku krve a varle získá svoji obvyklou barvu, fixuje se dvěma nevstřebatelnými stehy k septum scroti. Většina urologů zachovává i zčásti vitální varle. V případě jasně nekrozy je indikována orchiektomie. Fixace varlete jednotlivými stehy není absolutně spolehlivá, resekce části tuniky vaginalis a fixace přímo k tunica dartos

představuje spolehlivější prevenci recidivy torze (3). Fixaci kontralaterálního varlete je nevhodnější provést v jedné době.

Vzácné formy torze semenného provazce

U pacientů s horizontální polohou varlete v šourku a opakujícími se atakami silných spontánně vymizivších bolestí šourku je nutné pomýšlet na intermitentní torzi semenného provazce. U každého dítěte s nehmátným varletem a akutními bolestmi břicha musíme též vyloučit možnost torze. U neonatální torze vzhledem k 5% riziku asynchronní torze (4) je nevhodnějším postupem časná elektivní orchiektomie se současnou fixací kontralaterálního varlete.

Literatura

1. Hagen P, Bucholz M, Eigenmann J, et al. Testicular dysplasia causing disturbance of spermiogenesis in patients with unilateral torsion of the testis. *Urol Int* 1992; 49: 154.
2. Vijayaraghavan SB. Sonographic differential diagnosis of acute scrotum: Real-time whirlpool sign, a key sign of torsion. *J Ultrasound Med* 2006; 25(5): 563–574.
3. Mor Y, Pinthus JH, Nadu A, et al. Testicular fixation following torsion of the spermatic cord: does it guarantee prevention of recurrent torsion events? *J Urol* 2006; 175(1): 171–173.
4. Driver CP, Losty PD. Neonatal torsion. *Br J Urol* 1998; 82: 855.

KRYPTORCHISMUS KRYPTORCHISM

Kříž J., Morávek J., Zeman L.

Klinika dětské chirurgie 2. LF UK a FN Motol,
Subkatedra dětské chirurgie IPVZ, Praha

Summary

Cryptorchidism is defined as the absence of a testicle in the scrotum at birth. The lecture is devoted to a detailed diagnostic and therapeutic methods of treatment of this disorder.

Kryptorchismus je definován jako nepřítomnost varlete ve skrotu dítěte při narození. První historické záznamy o kryptorchismu pocházejí z dob Galena a Vesalia. Podrobné pozorování popisuje v 18. století John Hunter. Kryptorchismus je nejčastější vrozenou vadou, postihuje 3–6% donošených novorozenců mužského pohlaví. Dvě třetiny varlat do skrota spontánně sestoupí do 12. týdne věku, incidence kryptorchismu je u těchto chlapců mezi 0,8 a 1,8%, v tomto věku doporučujeme zahájit léčbu kryptorchismu (1). Podmínkou fyziologické funkce varlete je optimální embryologický vývoj mužských pohlavních orgánů a včasný sestup varlat do skrota. Základ varlete se vyvíjí na ventrální straně mezonefros. Přibližně v 5. týdnu embryonálního vývoje se u desetimilimetrového zárodku objevuje indiferentní pohlavní lišta. Vzniká proliferací mezodermálního epitelu. Primitivní zárodečné buňky se vytvoří ve žloutkovém vaku a odtud putují střevem a mezenteriem do této gonadální lišty (blastému). U sedmitýdenního embrya se nediferencovaný základ gonády mění působením H-Y antigenu v testikulární pruh, obsahující semenotvorné kanálky a Sertoliho buňky a od 9. týdne i Leydigovy buňky. Prvním produktem Sertoliho buněk je Müllerův vývod inhibující substance působící regresi ductus Mülleri a podle posledních výzkumů Hutsona i na první fázi sestupu varlete (sestup k vnitřnímu tříselnému anulu) (2). Od 10.–11. týdne těhotenství vytvářejí intersticiální Leydigovy buňky testosteron. Redukovaná forma testosteronu – dihydro-testosteron, řídí v 10.–13. týdnu diferenciaci zevního genitálu a v 7. gestačním měsíci řídí druhou fázi sestupu, cestu varlete tříselným kanálem do skrota. Od 5. týdne těhotenství spojuje kaudální konec mezonefros s přední břišní stěnou pruh mezenchymu – budoucí gubernakulum testis. Gubernakulum vzniká dříve než svalovina břišní stěny, proto svalová tkáň v dalším vývoji obaluje gubernakulum. Gubernakulum přidržuje varle při růstu plodu a při vlastním sestupu varlete je cílovou tkání působení DH-testosteronu. Koncem 2. měsíce se z vývodů mezonefros tvoří epididymis, ductus deferens a semenný váček. Od 2. do 3. měsíce vzniká skrotum. Tak jsou v 15. týdnu těhotenství první důležité kroky pohlavního vývoje ukončeny. Varle je uloženo těsně v anulus iniquinalis profundus a zůstává tam do 7. měsíce

gestace. V 7. měsíci roste rychle processus vaginalis peritonea, gubernakulum se pod hormonálním vlivem DH-testosteronu zkracuje, zvětšují se testikulární cévy a ductus deferens. DH-testosteron působí na gubernakulum podle Hutsona (2) zprostředkovaně přes nervus genitofemoralis, který po stimulaci androgenem vylučuje calcitonin gene-related peptid (CGRP), který stimuluje funkci gubernakula. Ingvinálním kanálem sestupuje nadvarle a za ním varle. Jednou z příčin retence varle je také anomálně dlouhé nadvarle, které dosáhne do skrota, ale varle se zastaví na dráze sestupu. Při narození bývá většinou processus vaginalis uzavřený a gubernakulum atrofické. Na sestupu varle se podílí zvýšený intraabdominální tlak, který vytlačuje varle ingvinálním kanálem, hlavní funkci má však gubernakulum. Testikulární působení je pod hormonální kontrolou, v prvním trimestru působením placentárního choriogonadotropinu a po vývoji fetálního hypothalamu a hypofýzy pod vlivem LH-RH, FSH a LH plodu. Porucha na hormonální hypotalamo- hypofýzo-testikulární ose, defekt 5-alfa reduktázy (enzymu redukujícího testosteron na DH-testosteron), enzymatický defekt biosyntézy steroidních hormonů, chybění nebo necitlivost receptorů na DH-testosteron jsou hormonální příčiny kryptorchismu. Mezi mechanické překážky sestupu varle počítáme mezenchymální defekt vzniku gubernakula (např. prune-belly syndrom), anomálii gubernakula s ektopií varle, hypoplazii břišních svalů, omfalokélu, gastroschízu nebo exstorfii močového měchýře nebo mechanickou překážku v tříselném kanále. Nehmatná varlata a porucha zevního genitálu mohou být známkou intersexu.

Varle se může zastavit na kterémkoliv místě fyziologického sestupu, tj. retence varle (nesestouplé varle). Varle sestupující mimo fyziologickou dráhu sestupu označujeme jako ektopické. Nejčastější polohou nesestouplého varle je retence ingvinální nebo vysoká skrotální. Varle nalezené intraperitoneálně může být retinované nebo ektopické. Ektopie varle je způsobena chybným vývojem gubernaculum testis, které neprochází do dutiny skrota. Nejčastější ektopií je poloha supraingvinální, méně často se varle nalézá u kořene penisu, na perineu, na stehně nebo intraperitoneálně v malé pánvi. Jako fyziologický lze označit stav tzv. retraktilního varle. Retraktilní varle má dostatečně dlouhý funikul, abnormálním tahem kremasterického svalu je vtahováno před nebo až do tříselného kanálu. Při vyšetření uvolníme kremasterický sval polohováním chlapce do „tureckého sedu“ (maximální flexe a abdukce dolních končetin dítěte). Při tomto manévru lze retraktilní varle volně do správné skrotální polohy stáhnout a varle ve skrotu zůstává.

Pro normální vývoj varle je potřebná teplota o 2,2 °C nižší, než je intraperitoneálně. Již ve 2 letech pacienta vznikají v kryptorchickém varleti peritubulární fibrotické změny stočených kanálků a ubývá spermatogonií. V 5 letech se zmenšuje v retinovaném varleti počet Sertoliho buněk, buňky nedozrávají, klesá v nich obsah glykogenu, lipidů a cytoplazmatických enzymů.

V pubertě dochází k perivaskulární fibróze v intertubulárních cévách a k hyalinizaci semenotvorného epitelu (3). To jsou argumenty pro včasný, moderní způsob léčby nesestouplého varle. Léčení doporučujeme zahájit v 6 měsících a do 18 měsíců docílit správné polohy obou varlat.

Následkem kryptorchismu může být infertilita, která je různými autory hodnocena podle indexu fertility (tj. podle počtu spermatogonií na řez kanálkem varle) nebo podle spermiogramu (hranici fertility je 20 milionů funkčních spermií) anebo podle paternity. U jednostranného kryptorchismu se pohybuje infertilita kolem 30%, u oboustranného kryptorchismu je infertilita 59%. Další vážnou komplikací retence varle je maligní tumor. Riziko maligního bujení v retinovaném varleti je asi 20× vyšší než ve varleti fyziologicky uloženém. Mezi dospělými pacienty s nádorem varle je 10–20% těch, kteří mají v anamnéze nesestouplé varle, tumor se vyskytuje 4× častěji u abdominální než u ingvinální retence. Důvodem může být vyšší nitrobřišní teplota. U části nesestouplých varlat (asi u 10%) nalézáme primárně dysplastické změny v germinálních buňkách (4). Včasná orchidopexie plně nechrání před možností vzniku maligního nádoru v takovém varleti, ale správná poloha napomáhá včasné diagnóze nádoru varle a zkrácení expozice varle v teplejším prostřední břišní dutiny snižuje riziko kancerogenézy. Nebezpečí vzniku nádoru je větší, když je orchidopexie provedena po 13 letech věku.

Základním vyšetřením je trpělivé a pečlivé fyzikální vyšetření dítěte. Rodičů se dotazujeme na kryptorchismus a intersex v rodině, používání hormonální antikoncepce, léků a na nemoci během těhotenství. Chlapce vyšetřujeme v teplé místnosti, v „tureckém“ sedu, bimanuálně palpujeme skrotum, třísla a předpokládaná místa možné ektopie varle. Úspěšnost nahmatání nesestouplého varle je závislá na síle podkožního tuku mons pubis, na spolupráci s dítětem a zkušenosti vyšetřujícího, s pomocným vyšetřením ultrazvukem.

U jednostranného nálezu retence varle další vyšetření není nutné. Je-li retence varle spojena s hypospadií, anomálií skrota, mikropenise, poruchou růstu dítěte, jinými vrozenými anomáliemi nebo s poruchou metabolismu iontů, doplňujeme chromosomální a hormonální vyšetření. Vzácně při vyšetření fenotypického chlapce nehmatáme žádné varle. K potvrzení diagnózy anorchie slouží hormonální test, stanovení hladiny testosteronu před a po podání stimulační dávky HCG (choriogonadotropinu – Pregnylu®). U anorchie zůstává mizivá hladina testosteronu v séru i po podání Pregnylu®. Přibližně 80% nesestouplých varlat se podaří při vyšetření v nesestouplé nebo ektopické poloze objevit, ostatní jsou varlata nehmatná, případně vzácně vrozeně nevytvořená (ageneze) nebo vlivem časně intrauterinní torze zaniklá, chybějící (anorchie, vanishing testis). V osmdesátých letech 20. století popsal Silber a Cohen diagnostickou laparoskopii jako metodu identifikace polohy nehmatného varle (5). Je-li diagnóza nehmatného

varlete potvrzena i při vyšetření v celkové anestezii těsně před operací, indikujeme laparoskopické vyšetření. Anorchie je prokázána při aplazii spermatických cév, může být přítomen slepě končící ductus deferens jako derivát Wolffiova vývodu. Při laparoskopii můžeme objevit retinované nebo ektopické varle intraperitoneálně, v tomto případě zakládáme další operační porty a varle ostře uvolňujeme, uvolňujeme spermatické cévy, varle přitahujeme k vnitřnímu anulu inguinálnímu, a otevřenou operací pak stahujeme varle do skrota. Není-li technicky orchidopexie možná, varle laparoskopicky uvolníme, vysoko přerušíme vnitřní spermatické cévy a orchidopexii dokončíme otevřenou cestou v druhé době (operace podle Fowler-Stephense) (6), nebo je-li varle méněcenné, odstraníme je.

Vzhledem k prokázané hormonální etiopatogenezi retence varlete je možná i hormonální léčba. K léčbě u našich dětí užíváme většinou gonadotropin HCG. Nadějná se zdá hormonální kombinovaná léčba gonadotropinem a analogem LH-RH hormonu. Úspěšnost léčby je u samostatně podávaného HCG jen 19% a u kombinace LH-RH a HCG až 50% při delším sledování. V případě neúspěchu hormonální léčby nebo primárně indikujeme orchidopexii. Principem námi užívané orchidopexie podle Petřivalského je otevření tříselného kanálu, přerušování gubernakula, přerušování perzistujícího processus vaginalis a uvolnění spermatického funikulu. Z kožní incize na skrotu vytváříme podkožní kapsu a otvorem v tunica dartos vtahujeme varle do správné polohy ve skrotu. Je-li závěs varlete příliš krátký, můžeme zvolit etapovou orchidopexii (6) nebo autotransplantaci varlete na epigastrické cévy. U atrofických varlat nebo při pozdní indikaci k operaci je nutná orchiektomie (1). Na závěr bych zdůraznil nutnost včasného ukončení léčby nesestoupných varlat a poukázal na nové možnosti laparoskopie a šetrnou operační techniku orchidopexie.

Literatura

1. **Kočvara R.** Kryptorchismus: kdy načasovat a jakou léčbu provést? Urol List 2007; 5(1): 30–33.
2. **Hutson JM.** Orchidopexy. In: Puri P, Hoellwarth (eds) ME. Pediatric Surgery. Springer Surgery Atlas Series. Berlin Heidelberg, New York: Springer-Verlag 2006; 555–568.
3. **Ong C, Hasthorpe S, Hutson JM.** Germ cell development in the descended and kryptorchid testis and effect of hormonal manipulation. Pediatr Surg Int 2005; 21: 240–254.
4. **Hurd DS, Hadziselimovic F, Snyder FM 3rd, Blythe B, Duckett JW.** Histologic maldevelopment of unilaterally cryptorchid testes and their descended partners. Eur J Pediatr 1993; 152(Suppl): 11–14.
5. **Patil KK, Green JS, Duffy PG.** Laparoscopy for impalpable testes. BJU Int 2005; 95: 704–708.
6. **Fowler R, Stephens FO.** The role of testicular vascular anatomy in the salvage of high undescended testes. Aus N Z J Surg 1959; 29: 92.

S podporou VZ MZO 00064203/6310.

SKROTÁLNÍ REZISTENCE SCROTAL MASSES

Kočvara R.

Urologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Summary

Most of scrotal masses in children and adolescents are of benign origin (teratoma, epidermoid cyst, hydrocele, varicocele). Malignant yolk sac tumour and paratesticular rhabdomyosarcoma are found in prepubertal boys unlike embryonal carcinoma and mixed germ cell tumour in adolescents. Fast diagnosis and reassurance of parents is highly mandatory.

Patologické útvary v šourku nacházíme u dětí a dospívajících často. Většina je benigního charakteru. Pečlivá anamnéza, fyzikální a případně ultrazvukové vyšetření stanoví diagnózu a naléhavost řešení. Nález vždy vyvolává v rodičích a u adolescentů obavy o sexuální schopnost, o fertilitu, i obavy z možného nádorového onemocnění. Patří sem testikulární či paratestikulární nádory, hydrokéla/kýla, spermatokéla, varikokéla. Akutní stavy spadají pod skupinu akutní skrótum.

Testikulární nádory

Většina (62–80%) *primárních nádorů varlete* u prepubertálních chlapců je benigního charakteru. Incidence a maligní charakter narůstají v pubertě, takže u dospělých má 90–95% nádorů maligní potenciál. *Sekundární nádory varlete* představují 50% nádorů varlete u prepubertálních chlapců a většinou souvisí s lymfoblastickou leukémií.

Benigní nádory: Výrazně převažují germinální nádory. Nejčastější u prepubertálních chlapců je *teratom*, průměrný věk nemocných je 13 měsíců. Skládá se z cystické a solidní složky. I nezralé elementy mají benigní charakter. *Epidermoidní cysta* obsahuje keratin produkující epitel, keratinová depozita, případně dermální adnexa (*dermoidní cysta*), průměrný věk je 66 měsíců. Méně časté jsou stromální nádory. Patří sem například nádor novorozenců (juvenilní granulóza), nádor ze Sertolihových buněk (většinou u kojenců) či nádor z Leydigových buněk u starších chlapců s projevy předčasné puberty a virilizace.

Maligní nádory: U prepubertálních chlapců jde výlučně o *nádor ze žloutkového váčku* – většina se objeví před 4. rokem života, téměř v 90% je ve stadiu I a doprovází ho zvýšená hladina sérového alfa fetoproteinu (AFP). Až do 6–9 měsíců života může být zvýšené AFP fyziologické!

Teratom, získává svůj maligní potenciál v pubertě včetně nálezů carcinoma *in situ* v okolí nádoru. V dospívání se objevuje *embryonální karcinom*, *smíšené germinální nádory*, teprve později v dospělosti i *seminom*, často v souvislosti s předchozím kryptorchismem.

Gonadoblastom je zprvu benigní nádor, který se objevuje u nemocných s dysgenetickým varletem a u nemocných s čistou a smíšenou gonadální dys-

genezí při přítomnosti Y chromosomu. Maligní potenciál se obvykle objevuje až v pubertě.

Paratestikulární nádory: Patří sem *rezidua nadledvin* podél semenného provazce. Projeví se u nemocných s kongenitální adrenální hyperplazií, po steroidní léčbě výrazně ustoupí. Dále *embryonální rhabdomyosarkom*, který má v této lokalizaci relativně dobrou prognózu.

Diagnóza

Hlavním příznakem je pomalu rostoucí skrotální rezistence, dále předčasná puberta či známky akutního skróta – bolesti, febrility (epididymitis, torze). *Fyzikálním vyšetřením* zjistíme solidní rezistenci či nerovnost na varleti, která je většinou nebolestivá, pokud není komplikovaná například torzí či zánětem. Je nutné vyloučit patologii druhého varlete a vyšetřit i místa možné lymfadenopatie. *Ultrazvuk* dokáže detekovat nádor s téměř 100% senzitivitou, benigní nádor se 100% specificitou, detekuje či vyloučí případnou druhostrannou patologii. Rozliší testikulární a extratestikulární nádory, cystické a solidní struktury, velikost a vaskularizaci nádoru. *AFP* je zvýšený (> 10 ng/ml) u 92–100% nemocných s nádorem ze žlutkového váčku. V prvních 6 měsících se hodnoty překrývají s teratomem, mírné fyziologické zvýšení (do 100 ng/ml) může být i po 6. měsíci. Přetrvávání po operaci je známkou metastáz. *Choriový gonadotropin* je u prepubertálních nádorů v normě, teprve v pubertě a po pubertě může být zvýšen u embryonálního či smíšeného nádoru a u seminomu.

Chirurgická léčba

Radikální orchiektomie je standardní léčbou maligních nádorů u adolescentů, dále u prepubertálních chlapců starších 6 měsíců s elevací AFP. Adjuvantní chemoterapie se podává jen u metastazujícího nádoru. Záchovnou operaci varlete je nutné plánovat jako elektivní výkon u přísně prepubertálních chlapců s normální hodnotou AFP. Postup charakterizuje: inguinální přístup, časná kontrola cév provazce a peroperační biopsie. U jasně benigních nálezů se od peroperační biopsie ustupuje.

Hydrocele/Hernia

U *primární hydrokély* přetrvává průchodnost processus vaginalis peritonei, a to v celé délce, či jen v její části. *Hernie* se vyvine, když processus vaginalis umožňuje vstup nitrobřišních orgánů či omenta, s nebezpečím inkancerace u 30% kojenců.

Velikost hydrokély kolísá, náhlé zvětšení vzniká při minimálně průchodném processus vaginalis, obvykle po pláči, kašli, zvracení, dítě je v dobré kondici. Dítě s hernií se projeví s vyklenutím spíše v tříse, při Valsalvově manévru, vstoje, či je patrna jen asymetrie provazce. Uskřinutí je doprovázeno bolestmi, neklidem dítěte, odmítá pít. Obsahem hernie může být i nitrobřišní patologie (např. apendicitida či mekoniový granulom). Základní doplňujícím vyšetřením je ultrazvuk.

Většina kojeneckých hydrokél se spontánně upraví a chirurgická léčba se proto odkládá po 18 měsících

života. Dříve se operující tuhé hydrokély, které neustupují.

Varikokéla

Objevuje se většinou na počátku puberty až u 15% chlapců a je asymptomatická. Musí se vyšetřovat vstoje, ultrazvukem se určí přesná velikost varlat a potvrdí venózní renotestikulární reflux. Časná operace je většinou indikována při významně menším varleti s varikokélou (rozdíl alespoň 25%, či více než 2 cm³) nebo při postižení druhého varlete jinou patologií. Lymfatika a artérie šetřící mikrochirurgická operace má nejnižší výskyt nežádoucích komplikací a recidiv. Provádí se mikroskopicky či laparoskopicky a vyžaduje 10–20násobné optické zvětšení. U konzervativně sledovaných varikokél je třeba provést vyšetření spermogramu po 17. až 18. roce věku.

Literatura

1. **Ross JH.** Testicular tumors. In: Clinical Pediatric Urology 2009; 76: 1329–1338.
2. **Taskinen S, et al.** Testicular tumors in children and adolescents. J Pediatr Urol 2008; 4: 134–137.
3. **Tekgul H, et al.** Guidelines on Paediatric Urology. European Association of Urology, 2010.
4. **Kočvara R, et al.** Mikrochirurgická operace varikokély u dětí a dospívajících – prospektivní srovnání laparoskopické a otevřené subingvinální operace. Čes Urol 2010; 14: 148–155.

PORUCHY POHLAVNÍHO VÝVOJE (DSD) DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT

Šnajderová M., Pleskačová J.

Endokrinologické oddělení, Pediatrická klinika
2. LF UK a FN Motol, Praha

Summary

Disorders of sex development (DSD) are defined as congenital conditions in which development of chromosomal, gonadal or anatomical sex is atypical. Most cases have been recognised in neonatal period. Evaluation and long term management must be carried out at a centre with an experienced multidisciplinary team.

Poruchy pohlavního vývoje (disorders of sex development – DSD) se vyskytují u 1 : 4500 živě narozených dětí. Jejich etiologie je velmi pestrá, diagnostika a léčba vyžadují mezioborovou spolupráci. Koordinátorem týmu odborníků je obvykle dětský endokrinolog, který úzce spolupracuje s genetikem, dětským urologem, gynekologem, psychologem, případně s dalšími odborníky.

V odborné literatuře jsou uvedeny různé více či méně přehledné klasifikace poruch pohlavního vývoje. V pediatrické endokrinologii vycházíme nyní z doporučení a konsenzu ESPE (Evropské společnosti pediatrické endokrinologie) a americké LWPES (Lawson-Wilkinsonovy společnosti dětské endokrinologie) z roku 2006.

Nová nomenklatura doporučuje nahradit termín intersex poruchami pohlavního vývoje (DSD), místo mužského pseudohermafroditismu se doporučuje 46, XY DSD a místo ženského pseudohermafroditismu je navržen termín 46, XX DSD. Pravý hermafroditismus je nahrazen termínem ovotestikulární DSD.

Poruchy pohlavního vývoje jsou vrozené stavy s atypickým pohlavním vývojem. Člení se do tří základních skupin: stavy způsobené *aberacemi pohlavních chromozomů, poruchy s normálním mužským a normálním ženským karyotypem*, které se dále dělí podle etiologie, jež je značně heterogenní.

V tomto sdělení se věnujeme poruchám vývoje pohlaví u geneticky mužských jedinců.

V současné době vzbuzují velkou pozornost poruchy pohlavního vývoje, jejichž podstatou jsou mutace genů řídících vývoj gonád. Patogenní mutace některých genů nebo neadekvátní počet genových kopií se u člověka projevují poruchami pohlavního vývoje. Přesné určení molekulárně-genetické podstaty těchto poruch umožní zpřesnit diagnózu, dopad na následný pohlavní vývoj a genetická rizika pro další členy rodiny.

Kromě genetických příčin se u mužských jedinců s DSD může jednat o poruchy vývoje gonád (dysgeneze), gonadální regresi, ovotestikulární DSD.

Další příčinou vzniku DSD představuje porucha tvorby androgenů (defekt biosyntézy androgenů

vlivem enzymové poruchy při bloku 17-OHSD, porucha tvorby dihydrotestosteronu při deficitu 5-alfa reduktázy, StAR mutace). Je nutné pomýšlet i na poruchu účinnosti androgenů (úplná nebo neúplná necitlivost k androgenům). Poruchy na úrovni LH receptoru provází hypoplázie nebo aplázie Leydigových buněk. V diferenciální diagnostice nelze zapomenout ani na poruchy tvorby Müllerovy vývody inhibujícího hormonu (AMH) a poruchy AMH receptoru, jejichž projevem jsou perzistující Müllerovy vývody u geneticky mužských jedinců. Poslední podskupinu představují další stavy, jako je těžká hypospadiie nebo extrofie kloaky. Nelze opomenout ani možný iatrogenní vliv na poruchu vývoje zevního mužského genitálu, například podávání gestagenů matce v časně fázi gravidity.

Z *pouhého vzhledu atypicky utvářeného zevního genitálu* nelze bez dalšího vyšetření poruchu spolehlivě zařadit. Diagnostika je často složitá a časově náročná. Vycházíme z důkladného anamnestického rozboru od prekoncepčního období až po narození dítěte (průběh gravidity, medikace matky, výskyt poruch pohlavního vývoje v rodině, nejasná úmrtí dětí v útlém věku, těhotenské ztráty a jejich příčina). Při somatickém vyšetření si všímáme přítomnosti gonád, délky penisu (či membra), vyústění močové trubice (hypospadiie, urogenitální sinus), vzhledu skrota, případných dysmorfických rysů. Provádíme genetické vyšetření (karyotyp, přítomnost chromosomu Y a jeho derivátů pomoci molekulárně-genetických metod, případně další vyšetření – androgenní receptor, některé geny se vztahem k vývoji gonád). V séru stanovujeme bazální a někdy též stimulované hormonální hladiny (gonadotropiny, testosteron, androgenní prekurzory). U dětí v útlém věku je velmi výhodné a z diagnostického hlediska výtěžné vyšetření bazálních hormonálních hladin v období takzvané fyziologické minipuberty ve věku 3 měsíců, kdy přirozeně vrcholí hladiny FSH, LH a testosteronu. Ultrazvukové vyšetření nadledvin, ledvin, močového a pohlavního systému je pro dítě nezatěžující. Zpravidla se později nevyhne ani kontrastnímu RTG vyšetření močových cest, případně zobrazení útvarů v malé pánevi a gonád pomocí MR. Biopsii gonád provádíme jen v indikovaných případech.

Úzká mezioborová spolupráce umožňuje snížit diagnostické omyly na minimum a zvolit optimální léčebný postup. *Mezi chybné postupy* patří například kastrace a změna pohlaví u jedinců s obojetným vzhledem genitálu bez předchozího podrobného vyšetření. K poškození pacienta může též dojít jak při pozdní, tak i při velmi časně léčbě androgeny u dětí a adolescentů s permanentním hypogonadismem a hypogonitalismem, nejsou-li respektovány vývojové aspekty.

Včasná diagnostika, volba optimálního léčebného postupu a stanovení plánu dlouhodobého sledování jsou nezbytné. Cílem komplexní péče je docílit normálního pohlavního vývoje, normální sexuální

funkce, a pokud u některých poruch pohlavního vývoje lze, i dosáhnout fertility. Komplexní pohled na problematiku a mezioborová spolupráce odborníků pro dětský věk v oborech endokrinologie a urologie pokládáme za nezbytné.

Poruchy mužského pohlavního vývoje nabízejí pro dětskou endokrinologii a urologii široké a velmi zajímavé pole vzájemné spolupráce v oblasti dlouhodobého sledování pacientů od dětství až po senium. Vzájemná spolupráce je nejen přínosná, ale i nezbytná.

ANOMÁLIE PENISU ANOMALIES OF THE PENIS

Sedláček J.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Summary

Anomalies of the penis are congenital disorders affecting male genitalia. Phimosis, defects of number, penile torsion and angulation, deviation of the median raphe, penoscrotal fusion, concealed penis and micropenis belongs to these anomalies. The treatment is usually surgical. Patients with micropenis require also treatment of endocrinological disorders.

Mezi anomálie penisu patří fimóza, ale i vzácné vady jako afalie a diphalie, vývojové poruchy jako rotovaný penis, zakřivení penisu, deviace rafe, penoskrotální fúze, zanořený penis a mikropenis.

Fimóza

Situace, kdy předkožku nelze přetáhnout přes glans penisu pro nepochopitelný poměr jejich obvodu, označujeme jako fimózu. Při narození není předkožka reponibilní téměř u 100 % hochů. Je zřejmé, že se nejedná o patologický stav, ale fázi vývoje preputia. V dalším průběhu výskyt fimózy postupně klesá. Kolem 18. roku je ale stále nalézána až u 6,81 % jedinců (1). Podle vyvolávající příčiny se fimóza dělí na dvě skupiny – primární a sekundární.

Primární fimóza

Vrozeně úzká předkožka, kterou nelze přetáhnout, se v průběhu života růstem penisu a opakovanými erekcemi postupně rozšiřuje a stává se reponibilní. Tento vývoj je velmi individuální. Je obtížné stanovit kdy a koho s primární fimózou léčit. Časně ošetření fimózy se doporučuje při anomáliích močových cest pro vyšší riziko infekce močových cest. Jinak je doporučováno řešit děti s opakovanými symptomatickými uroinfekcemi, balanitidami nebo bolestivými erekcemi. Důvodem k léčbě může být i práni nebo obavy rodičů zejména z infekčních komplikací.

Nechirurgická léčba primární fimózy je založena na lokální aplikaci kortikosteroidů. Celkový efekt léčby se pohybuje mezi 67–97 %. Jestliže je efekt steroidů nedostatečný, je metodou volby cirkumcize. Je možné provést obřízku částečnou nebo předkožku kompletně odstranit.

Sekundární fimóza

Jestliže jsou příčinou fimózy jizevnaté změny předkožky, která byla předtím přetažitelná, jedná se o sekundární fimózu. U dětí a dospívajících je vždycky patologií. Změny jsou buď důsledkem opakovaných mikrotraumat v důsledku násilného přetahování předkožky s relativní fimózou, nebo se jedná o důsledek balanitis xerotica obliterans. V případě sekundární fimózy je léčbou volby cirkumcize (2).

Numerické anomálie penisu

Ageneze penisu – afalie a zdvojení penisu – difalie jsou velmi vzácné anomálie postihující mužský

genitál. Léčba numerických anomálií penisu je vždy chirurgická. V případě zdvojení penisu je možné provést jeho chirurgickou rekonstrukci spojením rozštěpených částí. Léčba afalie je komplikovaná. Je nutné uvážit možnosti rekonstrukce penisu a psychosexuální vývoj postiženého jedince.

Poruchy vývoje penisu

Rotace penisu se obvykle vyskytuje spolu s hypospadiemi. Vzácně se objevuje jako samostatná odchylka u morfologicky normálního penisu. V populaci je nalézána přibližně u 1,5 % novorozenech hochů. Častější jsou deviace rafe bez rotace penisu, které se vyskytují až u 10 % chlapců.

Ventrální, dorzální nebo laterální zakřivení penisu se nejčastěji vyskytuje v rámci komplexních vad (hypospadiie nebo epispadiie). Izolované zakřivení nalézáme asi u 0,7 % mužské populace a bývá detekováno později, zejména v adolescentním věku. Za klinicky významné je považováno zakřivení přesahující 30°.

Jako penoskrotální fúze, „webbed“ penis, označujeme stav, kdy je spojení penisu a šourku posunuto distálně směrem ke konci penisu. Dochází k optickému zmenšení, co do délky a morfologie normálního penisu. Tento stav někdy provází oboustranné objemné hydrokély nebo je důsledkem nadměrné resekcce penilní kůže při cirkumcizi.

Další skupinou je porucha vývoje kožního krytu označovaná jako zanořený („buried“) penis. Opticky se penis jeví malý, ale v nataženém stavu je velikost v rámci normy. Tvar, uspořádání topořivých těles a močové trubice je zcela normální. Příčinou je porucha úponu podkožní tkáně k Buckově fascii, nadměrný vývoj pubického tuku nebo celková obezita.

Některé poruchy jako zanořený penis u obezity a deviace rafe, nevyžadují chirurgickou léčbu. Jiné jsou odstraněny v rámci léčby vyvolávající příčiny. V ostatních případech je léčba operační – derotace, ortoplastika, delibrace penisu.

Mikropenis

Penis normální morfologie menší než 2,5 směrodatné odchylky pro daný věk označujeme jako mikropenis. Může se vyskytovat jako izolovaná anomálie u jinak zdravého jedince, nebo je spojen s poruchami v regulaci, syntéze či mechanismu účinku pohlavních hormonů. Nejčastější jsou poruchy sekrece gonadotropinů – hypogonadotropní hypogonadismus. Dalšími příčinami jsou poruchy sekrece růstového hormonu, poruchy vývoje varlat, defekty 5-alfa reduktázy a syndrom částečné androgenní insenzitivity.

Diagnóza je stanovena krátce po narození nebo i později. Někdy je mikropenis spojen s kryptorchismem. Mandatorní je vyšetření karyotypu. Dále vyšetřujeme ionty, glukózu, kortizol, TSH, růstový hormon, testosteron, LH a FSH. U testosteronu a gonadotropinů vyšetřujeme bazální i stimulované hladiny. Pro odhadnutí růstového potenciálu penisu, je doporučen stimulační testosteronový test.

Odpověď ale nemusí korelovat s velikostí penisu v dospělosti.

Léčba vychází z příčiny této anomálie. Poruchy hypofýzy a testikulární nedostatečnost je léčena endokrinologem. V případech ověřené citlivosti penisu na androgeny je jejich podávání doporučováno v dětství a během puberty. U syndromu částečné androgenní insenzitivity je nutné zhodnotit potenciál penisu z hlediska sexuální funkce. V některých případech může být vhodným řešením i konverze pohlaví (3).

Literatura

1. **Yang C, Liu X, Wei GH.** Forskin development in 10 421 Chinese boys aged 0–18 years. *World J Pediatr* 2009; 5(4): 312–315.
2. **Tekgül S, Riedmiller H, Gerharz E, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman R, Radmayr Ch, Stein R.** Guidelines on paediatric urology. In: EAU Guidelines, edition presented at the 25th EAU Annual Congress, Barcelona 2010.
3. **Tsang S.** When size matters: a clinical review of pathological micropenis. *J Pediatr Health Care* 2010; 24(4): 231–240.

SEKCE VII. – KARCINOM LEDVINY

streda 12. ledna 2011 (16.00–18.00)

ODPORÚČANIA EAU PRE DIAGNOSTIKU, LIEČBU A SLEDOVANIE PACIENTOV S RENÁLNYM KARCINÓMOM
EAU GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH RCC

Kliment J.

Urologická klinika Jesseniovej lekárskej fakulty UK a UN Martin, Slovenská republika

Summary

EAU guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with RCC are based on the currently available studies with a high level of evidence. The aim of updated recommendations is to improve management of patients with RCC.

Diagnostický postup pri karcinóme obličky zahŕňa: anamnézu, fyzikálne a laboratórne vyšetrenia. Ultrasonografické vyšetrenie je obvykle prvou zobrazovacou metódou. Nález solídnej nádorovej masy je indikáciou k CT vyšetreniu

Vyšetrenie počítačovou tomografiou zistí presnú lokalizáciu a veľkosť nádoru, jeho vzťah k okolitým štruktúram, prítomnosť nádorového trombu vo venóznom systéme, zväčšenie regionálnych lymfatických uzlín a umožní posúdiť stav kontralaterálnej obličky.

Vyšetrenie magnetickou rezonanciou je indikované iba pri podozrení na nádorový trombus v dolnej dutej žile, u pacientov s alergiou na kontrastnú látku, s renálnou insuficienciou a v prípadoch, keď CT vyšetrenie neumožní dostatočné posúdenie nádoru.

RTG hrudníka je rutínnym vyšetrením

Scintigrafia skeletu je indikovaná iba pri zvýšenej hodnote ALP, alebo pri bolestiach z kostných metastáz.

Vyšetrenie mozgu CT alebo MR je indikované iba pri klinických symptómov z postihnutia mozgu.

Pozitronová emisná tomografia a ihlová biopsia nádoru obličky nie sú rutínnymi metódami. Možno o nich uvažovať v selektívnych prípadoch.

Klasifikácia karcinómu obličky

Na klasifikáciu karcinómu obličky sa používa TNM klasifikačný systém z roku 2009.

Prognostické faktory

Faktory ovplyvňujúce prognózu sa klasifikujú do nasledovných skupín: anatomické, histologické, klinické a molekulárne.

Anatomické faktory sú zahrnuté v TNM klasifikácii. Histologické faktory zahŕňujú Fuhrmanovej systém histologického stupňa malignity, histologické subtypy, prítomnosť sarkomatoïdných štruktúr, mikrovaskulárnu inváziu, nekrozu v nádore a inváziu do odvodných močových ciest.

Klinické faktory zahŕňujú celkový stav pacienta, anémiu, počet trombocytov a závažnosť symptómov.

Molekulárne faktory sa doteraz v klinickej praxi bežne nepoužívajú.

Prognostické systémy a nomogramy pred a pooperačné sú v súčasnosti dostupné. Tieto systémy sú presnejšie ako samotné používanie TNM klasifikácie alebo histologického stupňa malignity v predpovedi prežívania.

Liečba lokalizovaného karcinómu obličky

Chirurgická liečba zostáva jedinou kuratívnu liečbou renálneho karcinómu. Pre karcinóm obličky v štádiu T1 je štandardnou liečbou funkčný parenchým šetriaca operácia. Výsledky funkčný parenchým šetriacich operácií sú podobné radikálnym nefrektómiám. Nie sú vhodné pre pacientov s rozsiahlymi nádormi, s nádormi nepriaznivo lokalizovanými a pri celkovom zlom stave pacienta. Vykonávajú sa obvykle otvorenou cestou, ale laparoskopický prístup je v skúsených centrách bežne používaný. Laparoskopická operácia je vhodná najmä pri malých a periférne lokalizovaných nádoroch.

U pacientov s karcinómom obličky v štádiu T2 sa za štandardnú metódu pokladá laparoskopická radikálna nefrektómia. Adekvátnou je tiež otvorená radikálna nefrektómia, ale má vyššiu morbiditu. Funkčný parenchým šetriace operácie pre nádory štádia T2 sú možné pre selektívnu skupinu pacientov v skúsených centrách.

Pri karcinóme obličky v štádiu T3, T4 je štandardnou metódou pre väčšinu pacientov otvorená radikálna nefrektómia. Alternatívna liečba k chirurgickej liečbe.

Embolizácia

Indikáciami na embolizáciu nádorom postihnutej obličky sú: masívna hematúria u pacientov neschopných podstúpiť operačný výkon a u pacientov pred resekciiu hypervaskulárnych kostných alebo spinálnych metastáz, kedy redukuje intraoperačné krvácanie.

Aktívne sledovanie

Vhodné iba u selektívnej skupiny pacientov s malými tumormi, ktoré nejavia známky progresie.

Minimálne invazívne prístupy

Alternatívami k chirurgickej liečbe karcinómov obličiek sú perkutánna rádiofrekvenčná ablácia, kryoablácia, mikrovlnná ablácia, laserová ablácia a ultrazvukovú abláciu s vysokou intenzitou. Tieto metódy sa môžu použiť predovšetkým u pacientov s malými incidentálnymi nádormi.

Adjuvantná liečba po chirurgickej liečbe lokalizovaného karcinómu obličky nie je indikovaná chirurgická liečba metastazujúceho karcinómu obličky.

Radikálna nefrektómia je indikovaná u pacientov s metastazujúcim karcinómom obličky, ktorí sú v dobrom celkovom stave a sú schopní podstúpiť operačný výkon. Radikálna nefrektómia je kuratívna iba v prípadoch, ak sa dajú odstrániť všetky nádorové ložiská. U väčšiny pacientov s početnými metastázami má radikálna nefrektómia cytoreductívny charakter a je nevyhnutná adjuvantná systémová liečba. Klinické štúdie potvrdili, že prežívanie pacientov s metastazujúcim ochorením je dlhšie, ak majú vykonanú nefrektómiu pri porov-

naní s pacientami, u ktorých bola indikovaná iba systémová liečba.

Resekcia metastáz

Resektabilné metastázy sú obvykle lokalizované v pľúcach, kostiach a mozgu.

Rádioterapia metastáz sa môže aplikovať u pacientov s neresekovateľnými metastázami v kostiach a mozgu.

Systémová liečba metastazujúceho karcinómu obličky

Chemoterapia nie je účinná v liečbe metastazujúceho karcinómu obličky.

Imunoterapia cytokínmi (interferón-alfa, interleukín-2) je vhodná len u malej selektívnej skupiny pacientov s ochorením nízkeho rizika.

Cielená liečba inhibítormi angioneogenézy bola vyvinutá na základe nových poznatkov o molekulovej biológii RCC. Podľa najnovších vedeckých dôkazov boli tieto inhibítory zaradené do liečby pacientov s metastazujúcim karcinómom obličky podľa rizika progresie ochorenia. V prvej línii u pacientov s ochorením nízkeho a intermediárneho rizika sú zaradené preparáty: sunitinib, bevacizumab+ interferon-alfa a pazopanib. U pacientov s ochorením vysokého rizika sa pre prvú líniu liečby odporúča temsirolimus. V liečbe druhej línie sa u pacientov, ktorí boli liečení cytokínmi, odporúča sorafenib a pazopanib, u pacientov v prvej línii liečených VEGFR inhibítormi sa odporúča everolimus.

Sledovanie pacientov po chirurgickej liečbe sa týka monitorovania postoperačných komplikácií, hodnotenia renálnych funkcií a recidívy ochorenia.

HISTOPATOLOGICKÉ DĚLENÍ NÁDORŮ LEDVIN V ROCE 2011 – POHLED UROLOGA

HISTOPATHOLOGICAL CLASSIFICATION OF KIDNEY TUMOUR IN YEAR 2011 FROM THE UROLOGICAL POINT OF VIEW

Hora M.¹, Hes O.², Ůrge T.¹, Stránský P.¹, Eret V.¹, Klečka J.¹, Chudáček Z.³, Ferda J.⁴, Kreuzberg B.⁴, Fínek J.⁵, Michal M.²

¹Urologická klinika LF UK a FN Plzeň

²Šiklův patologicko-anatomický ústav LF UK a FN Plzeň

³Radiodiagnostické oddělení LF UK a FN Plzeň

⁴Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň

⁵Onkologické a radioterapeutické oddělení LF UK a FN Plzeň

Summary

The text presents contemporary classification of renal tumour by WHO 2004 and all substantial new knowledge in this field with an accent to the knowledge important for the urologists – preoperative diagnosis, surgical approach, prognosis etc.

Úvod

Dělení nádorů ledvin se řídí patologickou klasifikací WHO z roku 2004. Klasifikace definuje běžné renální tumory, tedy základní renální karcinomy (RK) (světlobuněčný, papilární – typ 1 a 2, chromofobní), ale i relativně často se vyskytující benigní nádory onkocytom (opět z renálních buněk) a angiomyolipoma (mezenchymální tumor). Klasifikace obsahuje ale celou řadu vzácných jednotek, jmenujme alespoň ty čtenější – RK ze sběrných kanálků, medulární RK, tzv. loopom – mucinózní tubulární a vřetenobuněčný RK, translokační RK Xp11.2. Ale od roku 2004 patologové provedli řadu dílčích změn v klasifikaci, objevila se celá řada nových dat včetně klinických u známých tumoru a patologové též popsali celou řadu nových typů nádorů ledvin (např. tubulocystický RK, translokační RK t(6;11), a řadu dalších). Cílem práce je seznámit se současnou histopatologickou klasifikací nádorů ledvin z pohledu klinika, zejména urologa.

Přehled

V široké odborné veřejnosti (zejména radiology) se často užívá termín adenom ledviny. Ty existují jen dva. Metanefrický adenom, který je extrémně vzácný a je zcela benigní. Předoperačně nelze od jiných typů nádorů ledvin rozeznat. Zde jako vsuvku je nutné zmínit, že existuje i metanefrický fibrom a přechod mezi oběma typy metanefrický adenofibrom, a někteří patologové tyto tři jednotky považují za jeden smíšený tumor s různým vyjádřením epiteliální či mezenchymální komponenty. A druhým adenomem je pak papilární adenom, který vykazuje struktury podobné papilárnímu RK (PRK), ale v definici je mj. velikost do 5 mm, což jej

vylučuje z klinické praxe a je nalézán pouze náhodně patologem v preparátu ledviny. Proto termín adenom nedoporučujeme v klinické praxi užívat, jeho užití je možné pouze až po určení této diagnózy patologem. Světlobuněčný RK (SvRK) jako nejčastější typ (cca 80 % nádorů ledvin) je odborné veřejnosti dobře znám a není dále probírán. Užívání názvu Grawitzův nádor je dáno historicky a tento název v současné oficiální nomenklatuře nefiguruje. Papilární RK (PRK) tvoří 5–10 % nádorů ledvin a jeho pětileté přežití je kolem 80–90 %. Má podtypy 1 a 2. Typ 2 je méně četný než typ 1 a má trochu horší prognózu. PRK se vyznačuje rozsáhlými nekrotickými změnami (často imitují na CT patologicky změnou cysty typu Bosniak IIF), pseudopouzdem a často exofytickým růstem s kulovitým tvarem. Z těchto důvodů je častěji než SvRK léčen resekcími výkony. Díky křehkosti dochází pooperačně snadno k jeho perforování. Řečené neplatí pro nově popsany onkocytický PRK – není nekrotický, neroste extrarenálně, nemá pseudopouzdro. S příchodem nových léků k biologické léčbě pokročilých nádorů ledvin se stává PRK vedle SvRK nejkoumanějším subtypem RK. Zatím se zdá, že biologická léčba u PRK má obdobné účinky jako u SvRK. Chromofobní RK (ChRK) je na CT homogenní, generalizace je vzácná, častěji než jiné typy generalizuje do jater. Výskyt ChRK je podobný jako u PRK, pětileté přežití ChRK je dle většiny prací o něco lepší než u PRK. Sarkomatoidní RK není zvláštní typ, ale vychází vždy z některého ze základních typů. Je velmi agresivní, pětileté přežití je kolem 10 %. Odezva na onkologickou léčbu je špatná, nadějnější se nyní zdá kombinace klasických cytostatik a nových léků – zejména inhibitory tyrosinkinázy. Onkocytom je jediný nezhoubný nádor z renálních tubulů. Typická centrální jizva není často přítomna, dle nových výzkumů při 4D CT vycytává kontrastní látku více než jiné typy tumorů. Při podezření na onkocytom lze provést biopsii a tumor pouze sledovat. Je však nutné počítat i s možností histologické záměny s jinými tumory (granulární varianta SvRK, ChRK a nově popsany smíšený onkocytický/chromofobní renální tumor). Zvláštností jsou RK při terminálním selhání ledvin (ESKD). Zde je výskyt RK až 10× vyšší, nejčastějším typem je PRK. Byly popsány v souvislosti s ESKD zcela unikátní tumory (acquired cystic disease-associated RCC, clear-cell papillary RCC), které ale nejsou zatím široce akceptovány a jsou dále diskutovány. Clear cell (tubulo)papillary RCC byl popsán nyní i u zdravých jedinců (dříve byl zván i renal angio-myoadenomatous tumor – RAT). Na okraj je třeba zmínit, že existují hereditární tumory (m. von Hippel-Lindau, hereditární PRK, Birt-Hogg-Dubé syndrom, hereditární leiomyomatóza, tuberózní skleróza, konstitucionální translokace chromosomu 3). Z mezenchymálních tumorů se častěji vyskytuje jen angio-myolipom. Díky přítomnosti tuku jej lze většinou poznat předoperačně dle zobrazovacích vyšet-

ření. Je benigní, takže z onkologických důvodů není léčba nutná, ale rizikem je možná ruptura tumoru. Riziko ruptury roste s velikostí tumoru. Obecně je doporučeno pouhé sledování, až u tumorů větších (cca nad 4 cm) je možné zvážit řešení (resekcí či selektivní embolizací) – např. při plánovaném těhotenství, kontaktních a rizikových sportech, nemožnosti urgentní chirurgie apod. Typické znaky angio-myolipoma při zobrazovacích vyšetřeních ztrácí epitelioidní varianta (potenciálně maligní varianta) a typy s převahou svalové a cévní složky. Velkým problémem v klinické praxi je řešení cystických lézí typu Bosniak II, IIF a III. Často se nedaří rozpoznat tumor od multilokulární cysty. Následky oddálené léčby pro pacienty jsou však minimální, neboť tumory mající obraz těchto lézí jsou téměř všechny benigní – multilokulární cystický RK, smíšený epiteliální a stromální tumor ledviny (SESTL) a cystický nefrom (posledně dvě jmenované jednotky jsou nově některými patologi označovány společným termínem REST – renal epithelial and stromal tumour). Multilokulární cystický RK se vlastně variantou dobře diferencovaného SvRK a nikdy nebyla popsána generalizace. Dle nových poznatků může mít vzhled Bosniak III i tubulocystický RK, u nějž existuje možnost maligního chování. Je to však extrémně vzácná jednotka (popsáno méně než 100).

Závěr

Existuje celá řada histopatologických typů a podtypů nádorů ledvin. Ne všechny znamenají pro klinika ve fázi diagnostiky a eventuální chirurgické a následné onkologické léčby zásadní rozdíl. U řady podtypů je však celá řada klinicky podstatných odlišností, na které se snaží předkládaná práce upozornit.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 0021620819.

PROGNOSTICKÉ FAKTORY U KARCINOMU LEDVIN PROGNOSTIC FACTORS IN RENAL TUMOURS

Chocholatý M.

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Summary

Renal cell carcinoma is a very heterogenous disease with widely varying prognosis. An accurate knowledge of the individual risk of disease progression and mortality after treatment is essential to counsel patients, plan individualised surveillance protocols and select patient for adapted treatment schedules. Author presents prognostic factors of kidney cancer and their significance in patient's prognosis.

Karcinom ledviny je heterogenní onemocnění s obtížně predikovatelnou prognózou. Jedinou kurabilní léčbou je léčba chirurgická. V případě inoperabilního tumoru, diseminovaného onemocnění jsou dalšími léčebnými modalitami imunoterapie, chemoterapie, radioterapie nebo cílená biologická léčba. Přesná znalost rizika progresu onemocnění u každého pacienta je rozhodující k stratifikaci pacientů do jednotlivých rizikových skupin a výběru vhodného léčebného a dispenzárního protokolu. K přesnějšímu stanovení prognózy nemocného slouží prognostické modely. Pro lokalizovaný karcinom se z prognostických modelů nejčastěji používají UISS, SSIGN, pooperační Karakiewiczův nomogram, pro metastazující karcinom MSKCC model – Motzerova kritéria. Na naší klinice se ke stanovení prognózy kurabilního karcinomu ledviny používá matematický model publikovaný doc. Kawaciukem. Základem prognostických modelů jsou prognostické faktory vycházející s histologických, patologicke-anatomických a klinických ukazatelů, časem budou jejich součástí i molekulárně-genetické faktory. Mezi faktory nejlépe predikující prognózu nemocných patří patologický staging a histologický grading. TNM klasifikace vychází z anatomických prognostických faktorů: průměr nádoru, invaze do žil, propagace přes pouzdro ledviny, invaze nádoru přes Gerotovu fascii, postižení lymfatických uzlin, postižení nadledviny. Podle literatury se pětileté a desetileté přežití udává ve stadiu I. 90–100 % a 20–72 %, ve stadiu II. 75–95 % a 0–67 %, ve stadiu III. 60–70 % a 0–38 %, ve stadiu IV. 15–30 % a 0–7 %. Z histologických faktorů má kromě gradingu vliv na prognózu i mikrovaskulární invaze, přítomnost sarkomatoidní varianty, histologický subtyp karcinomu. Nejednoznačný význam v prognóze karcinomu ledviny má přítomnost invaze do kalichovopánvičkového systému a nekrózy nádoru. Pětileté a desetileté přežití u gradingu malignity G1 dosahuje 94 % a 88 %, G2 86 % a 75 %, G3 59 %

a 40 %, G4 46 % a 31 % nemocných. Chromofobní karcinom má ze všech tří nejčastěji se vyskytujících subtypů nejlepší prognózu. Celkové pětileté přežití dosahuje u chromofobního přibližně 82 %, u papilárního 76 % a světlobuněčného karcinomu 67 % nemocných. Nepříznivou prognózu mají karcinom se sběrných duktů a neklasifikovatelný karcinom. Postupně narůstá role molekulárně-genetických faktorů ve stanovení prognózy nemocného. Dosud nebyl objeven žádný specifický marker, který by se dal využít v každodenní praxi pro diagnostiku a stanovení prognózy. Mezi nejčastěji uváděné faktory patří: CaIX, Ki67, p53, VEGF, CD44, PTEN, HIF-1 α . V poslední době se do popředí zájmu dostává mikroRNA a čipové technologie. MikroRNA je nekódující jednořetězcová RNA, která reguluje až 1/3 lidských genů cestou regulace postranskripční genové exprese. Čipové technologie umožňují zjistit rozdíl v genové expresi mezi normální a nádorovou tkání a mezi nemocnými s odlišnou dobou přežití. Celkový stav nemocného a symptomatologie nádoru jsou rozhodující ukazatele při stanovení další terapie a prognózy nemocného. K dalším klinickým faktorům negativně ovlivňujícím prognózu nemocného patří anémie, trombocytóza, zvýšená sedimentace, CRP a laktát dehydrogenáza, hyperkalcémie a nižší hodnota sérového železa. Lokální recidiva se po správně provedené radikální nefrektomii vyskytuje zřídka, po záchovných je riziko recidivy 0,6–8,7 %. Chirurgická exstirpace lokální recidivy je jedinou šancí na dlouhodobě přežití nemocného, proto je vždy nutné zvážit chirurgický výkon. Lokální recidivu nelze často odstranit pro její invazi do okolních struktur, zejména svalů a kostí. Výskyt metastáz je nepříznivý prognostický faktor, jednoleté přežití dosahuje pouze 50 % nemocných. Čím delší je interval od nefrektomie do objevení se metastáz, tím má nemocný větší šanci na přežití. Synchronně se vyskytující metastázy mají horší prognózu. Prognóza nemocných dále závisí na počtu a lokalizaci metastáz. Pro naplánování dalšího postupu je rozhodující celkový stav nemocného. Benefit z metastazektomie mají nemocní s metastatickým postižením plic, solitární metastázou, s asynchronními metastázami, delším disease-free intervalem. Je nutné si uvědomit zvláště před agresivními chirurgickými výkony, že významný počet nemocných má v době metastazektomie skryté mikrometastatické postižení, které se objeví později. Pětileté přežití po nefrektomii a metastazektomii dosahuje 31–44 % nemocných. Cytoreduktivní nefrektomie bez další terapie nezlepšuje přežití, na druhé straně společně s imunoterapií se šance nemocného na delší přežití zvyšuje. Zatím neznáme optimální načasování a význam cytoreduktivní nefrektomie v kombinaci s cílenou biologickou léčbou. V současné době však probíhá několik klinických studií, které by její význam měly objasnit. Cílená

biologická terapie zlepšuje přežití pouze o několik měsíců.

Závěr

Prognóza karcinomu ledviny je nevypočitatelná. Chirurgická léčba je jedinou kurabilní terapií. K přesnějšímu stanovení prognózy a ke stratifikaci nemocných do rizikových skupin se využívají prognostické modely. V budoucnosti lze očekávat identifikaci a ověření molekulárně biologických a genetických markerů, což umožní lepší stratifikaci nemocných než dosud používané klinicko-patologické ukazatele.

RENÁLNÍ BIOPSIE – INDIKACE UROLOGA RENAL BIOPSY – UROLOGIST'S INDICATION

Novák K.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Summary

Renal tumor biopsies (RTB) are able to provide an information about biological behaviour of small renal tumours (SRT). RTB can help to define patient management and to find benign renal tumors. RTB is safe and reliable diagnostic method.

Maligní nádory ledvin zahrnují kolem 3 % z incidence nádorových onemocnění a 2 % z celkové nádorové mortality. Díky širokému použití moderních zobrazovacích technik (počítačová tomografie – CT, nukleární magnetická rezonance – NMR) plynule narůstá jejich detekce. V současné době je až 60 % nádorů ledvin velikosti ≤ 4 cm incidentálně zjištěných u asymptomatických pacientů a až 50 % ve věku ≥ 65 let. Incidentální tumory jsou menší, mají nižší histologická grade a lepší prognózu. Podle registru SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) došlo mezi lety 1983–2002 k nárůstu incidence nádorů ledvin 52 %, největší pak u velikostí < 4 cm (< 2 cm 285 %, 2–4 cm 244 %, 4–7 cm 50 %, > 7 cm 26 %). Asi 20 % těchto malých tumorů ledvin (small renal tumors – SRT) je benigních a i toto číslo se zvyšuje se snižující se velikostí SRT (Remzi: < 2 cm – 24,6 % benigních).

Biopsie tumorů ledvin nám umožní diagnostikovat benigní tumory a u maligních získat prognostická data, což může často změnit způsob léčby, a to zejména u pacientů rizikových pro radikální chirurgické řešení (tj. nejčastěji v kategorii SRT resekcí ledviny). U nádorů ledvin přistupujeme k radikální léčbě na základě informací získaných zobrazovacími metodami (USG, CT, NMR). Tyto nám však nemohou poskytnout dostatečnou informaci o biologickém chování nádoru. Například typická struktura „loukotí“ a fibrózního živení je v případě onkocytomu patrná jen u jedné třetiny z nich, naopak je onkocytom sdružený s karcinomem ledviny (RCC) až ve 20 %. Stejně tak angiomyolipom bez makroskopické přítomnosti tuku (cca 4,5 %) není dobře odlišitelný od RCC. Dalším důvodem k vyšší indikaci biopsií SRT je zlepšení patologických hodnocení biopsií na podkladě imunohistochemické analýzy a využití molekulárních markerů.

Vlastní výkon je prováděn pod ultrazvukovou (USG) nebo CT kontrolou, ambulantně a v lokální anestezii. Poloha pacienta je různá a záleží též na lokalizaci a zobrazení tumoru. Výhodou USG je dostupnost, multiplanární zobrazení v reálném čase, nižší cena. Nevýhodou je limit v zobrazení některých tumorů, delší je též výuková křivka. Při CT zobrazení jsou identifikovatelné téměř všechny tumory, stejně tak přilehlé struktury a orgány. Falešně negativních biopsií je obvykle minimum –

3%. Samotná biopsie se provádí bioptickou pistolí tenkou jehlou (18–20 G). Často se kombinuje s aspirací (aspirační biopsie) a získaný materiál se cytologicky hodnotí. Při vlastní biopsii jsou odebrány většinou 2–3 vzorky z okraje tumoru, neměla by být punktována nekrotická část tumoru, která je většinou centrálně. Aspirace není tak spolehlivá a je zde větší pravděpodobnost nedostatečného získání materiálu. Po výkonu je pacient sledován sonograficky nejméně 4 hodiny.

Frekvence velkých komplikací (mekrohematurie a retroperitoneální hematom s nutnou substitucí krve, nutná nefrektomie, A-V fistula) je < 1%.

Indikace k výkonu je zejména tam, kde může změnit terapeutický plán, jsou následující:

- homogenní a necystické SRT,
- při plánování léčby miniinvazivními postupy (radiofrekvenční ablace-RFA, kryoablace – CA),
- možná infekční etiologie suspektního ložiska,
- podezření/prokázání další extrarenální malignity,
- SRT u starých komorbidních pacientů,
- suspektní léze solitární ledviny,
- nález komplexní renální cysty.

Při nálezů synchronních SRT by měla být bioprována všechna ložiska, neboť informace jen z jednoho z nich nedá dostatečnou informaci o povaze ostatních. U hybridních tumorů nemusí biopsie zachytit všechny histologické složky.

Diagnostická spolehlivost biopsií SRT je obecně vysoká: diagnostika benigních tumorů až 90%, odlišení maligních a benigních SRT až 90%, diagnostika maligních tumorů 80–92% bez ohledu na velikost jehly, cytologické histologické nebo obojí vyšetření), určení subtypu RCC 80–90%, nukleární grade 50–75%.

Riziko nepřesvědčivého výsledku je největší u nejmenších tumorů.

Závěr

Z uvedeného přehledu je zřejmé, že biopsie tumorů ledvin je dostatečně spolehlivá a bezpečná metoda. Její výsledek může změnit rozhodnutí o léčbě, u miniinvazivní léčby potvrdit její úspěch nebo potřebu další intervence. Též odliší pacienty vhodné nebo nevhodné (vyšší grade) k surveillanci.

LAPAROSKOPICKÁ NEFREKTOMIE LAPAROSCOPIC NEPHRECTOMY

Schmidt M., Veselý Š., Dušek P., Jarolím L., Babjuk M.

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Summary

Laparoscopic nephrectomy is nowadays accepted as the standard therapy procedure for T2 tumours and smaller, in cases where nephron sparing surgery is not recommended for various reasons. Long-term observations affirm oncological results identical with the open surgery.

Radikální nefrektomie je zlatý standard v léčbě nádorů ledvin. Je jedinou kurativní léčebnou metodou karcinomu ledviny. V roce 1991 byla provedena první laparoskopická nefrektomie a od té doby došlo k prudkému rozvoji miniinvazivních operačních technik a rychlému zdokonalování operačního instrumentária. V současné době je laparoskopická technika nefrektomie akceptována jako standardní léčebná metoda pro nádory T2 a menší, tam kde není z různých důvodů vhodná resekce. Běžně je prováděna transperitoneálně, méně často retroperitoneoskopicky. Dlouhodobá sledování potvrzují onkologické výsledky shodné s otevřenou radikální nefrektomií. Nejsou signifikantní rozdíly v beznádorovém intervalu při porovnání s otevřenými operacemi. Výhody laparoskopie vyplývají především z nízké invazivity, která se odráží v signifikantně lepším pooperačním průběhu. Pooperační bolest je menší a vyžaduje nižší potřebu analgetik. Doba pobytu na JIP a celková doba hospitalizace je kratší a rekonvalescence rychlejší. Pro laparoskopickou techniku nefrektomie hovoří také lepší kontrola krvácení a nižší krevní ztráty. Stejně tak pozdní komplikace jako např. kýla v jizvě jsou méně časté. Indikace laparoskopické nefrektomie se v současné době posouvají i na pokročilejší stadia nádorů ledvin. Běžně se laparoskopie používá k odstranění ledvin s nádorovým trombem zasahujícím do renální žíly a existují i práce popisující nefrektomii s nádorovým trombem dolní duté žíly nebo laparoskopické nefrektomie lokálně pokročilých stadií. Lokoregionální lymfadenektomie zřejmě nezlepšuje přežití pacientů, ale je doporučována ze stagingových a cytoreduktivních důvodů. Současná regionální lymfadenektomie při laparoskopické nefrektomii významně neprodlužuje operační čas ani není zatížena vyšším procentem komplikací.

Zdokonalení techniky laparoskopické nefrektomie a dobré onkologické výsledky elektivních resekcí vedly k vývoji techniky laparoskopické resekce ledviny a jejímu postupnému zavedení do praxe. Laparoskopicky je možné resekovat ledviny s nádorem T1 i T2. Důležitější než rozměr tumoru je jeho lokalizace a především zkušenost a zručnost operátora. Je alternativou otevřené resek-

ce. Optimální jsou menší a periferně lokalizované nádory. Peroperační ischemie, která je klíčová pro výsledné renální funkce, je většinou delší než u otevřených resekcí, ale s počtem výkonů se snižuje. Menší nádory je možné resekovat i bez ischemie. Přestože procento komplikací je dle dostupných publikací vyšší než u otevřené resekce, onkologické výsledky se zdají být ekvivalentní. Postupným rozvojem techniky resekce se nejen zkracuje doba ischemie, ale možnost zachovných výkonů se rozšiřuje i na větší nebo méně přístupné či dokonce multilokulární nádory. Existují různé techniky resekce a uzavěru parenchymu i způsoby dočasného uzavěru renálních cév. Nejpoužívanější je ostrá preparace bez použití termických nástrojů s uzavěrem defektu parenchymu ve dvou vrstvách pokračujícím stehem, fixovaným vstřebatelnými PDS klipy. Některá pracoviště upřednostňují tkáňová lepidla. Malé, příhodně lokalizované nádory je možné resekovat i bez uzavření renálních cév.

Přestože laparoskopická nefrektomie výrazně snižuje invazivitu a přináší i výrazně lepší kosmetický efekt, je nezbytné vypreparovanou ledvinu s nádorem z těla pacienta vyjmout. Preparát je extrahován ze střídavého, pararektálního nebo Pfannenstiela řezu rozsahu jen nezbytně nutného k extrakci. Ve srovnání s otevřenou nefrektomií je výsledná jizva o 50–60% kratší. Laparoskopická nefrektomie se provádí většinou za pomoci tří portů v případě levé strany a čtyř portů vpravo. Každé zavedení portu je spojeno s určitým rizikem komplikací. Snaha o další snížení invazivity operačního výkonu vedla k vývoji jednoportových operací – LESS (laparo-endoscopic single-port surgery). Tato metody využívá jednoho portálního vstupu 15 mm, který v sobě obsahuje 3–4 kanály pro speciálně zahnuté či ohebné nástroje s kamerovým systémem současně. Intraperitoneální přístup je zajištěn krátkou incizí většinou v oblasti pupku. Tato technika je v současnosti využívána při laparoskopických nefrektomiích, adrenalektomiích či operacích varikokély. Přináší posun směrem k dalšímu snížení invazivity a do určité míry lepší kosmetický efekt. Používání speciálního instrumentária je však novou disciplínou i pro zkušeného laparoskopistu a vyžaduje další learning-curve. V případě nefrektomie se zdá být vhodnější lokalizace single-portu do mezogastria místo do pupku a odstranění preparátu se provádí pouhým prodloužením portální incize.

NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) je miniinvazivní technika, která využívá přirozených tělesných otvorů k zavádění konvenčních i speciálních laparoskopických nástrojů a extrakci preparátu. Umožňuje tak provést nefrektomii bez laparotomie. Nejlépe zdokumentovaná je transvaginálně asistovaná laparoskopická nefrektomie. Další vývoj laparoskopie v léčbě nádorů ledvin zřejmě spočívá v dalším snižování invazivity výkonu, i když v konkurenci robotických technologií je její budoucnost těžké odhadnout

KAZUISTIKY

KAZUISTIKA 1: LÉČBA GENERALIZOVANÉHO KARCINOMU LEDVINY SUNITINIBEM

CASE STUDIES – RENAL CELL CARCINOMA THERAPY

Sobotka R.¹, Hanuš T.¹, Zemanová M.²

¹Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

²Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Summary

The author presents 3 case studies of patients with renal cell carcinoma and their therapy.

Pacient, v době diagnózy 56letý muž, s náhodně diagnostikovaným cca 9cm ložiskem pravé ledviny při USG vyšetření břicha pro dyspeptický syndrom. Staging bez průkazu jiných metastatických ložisek (játra, plíce), v dobrém biologickém stavu, asymptomatický, indikován k radikální nefrektomii vpravo. Po výkonu sledován dle protokolu. Po 7 letech patologická fraktura. Byla provedena osteosyntéza s paliativní resekcí patologických hmot, histologicky verifikována metastáza světlobuněčného karcinomu. V rámci restagingu bylo provedeno PET CT, kde byla zjištěna další dvě metastatická ložiska plic. Byla indikována paliativní onkologická léčba. Provedena paliativní radioterapie na levý kyčel a zahájena léčba interferonem- α . Po 6 měsících terapie byla podle restagingového vyšetření patrná částečná remise, pokračoval v imunoterapii + v léčbě bisfosfonáty. Po 12 měsících byla terapie Intronem ukončena pro progresi ložisek plic na CT hrudníku. V dubnu roku 2007 byla zahájena terapie biologickou léčbou – sunitinib (Sutent) 50 mg 1 \times denně p.o. Po dvou cyklech sunitinibu dochází podle restagingového CT vyšetření k regresi metastáz plic. Po sedmi cyklech sunitinibu byl stav hodnocen jako parciální remise metastáz plic. Léčba sunitinibem je doprovázena jen mírnými nežádoucími účinky 1.–2. stupně (hypertenze, olupování kůže, alopecie), je pravidelně dispenzarizován, poslední kontrola v prosinci 2009, trvá obraz parciální remise.

KAZUISTIKA 2: LÉČBA GENERALIZOVANÉHO KARCINOMU LEDVINY SORAFENIBEM

Sobotka R.¹, Hanuš T.¹, Zemanová M.²

¹Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

²Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Pacientka, v době diagnózy 33letá, byla vyšetřena v květnu 2006 pro obtíže trvající od dubna 2006 – bolesti v pravém kyčli a vyhatanou bulku pravého nadklíčku.

Bylo provedeno CT hrudníku a břicha, kde byla prokázána mnohočetná plicní ložiska, mediastinální lymfadenopatie a expanze na pravé ledvině s intimním vztahem k játrům. Na základě scintigrafie skeletu byly detekovány metastázy ve skeletu (pravé SI skloubení a levé koleno + zastaralá patologická fraktura pravého kyčle). Byla indikována osteosyntéza a stabilizace pravého femuru, materiál na histologii nebyl neodebrán. Pacientka byla v celkově neobtěžném biologickém stavu (kachexie, anémie, dušnost, rozsah metastáz), t.č. interně neúnosná nefrektomie. Byla odeslána na onkologii k paliativní léčbě. V červenci roku 2006 byla provedena histologická verifikace metastatického karcinomu pravé ledviny excízi podkožního ložiska vlevo v lumbální krajině, histologicky potvrzena diagnóza světlobuněčného renálního karcinomu. Podle MSKCC klasifikována jako skupina se špatnou prognózou → léčba cytokiny nebyla indikována. V srpnu roku 2006 byla zahájena léčba bisfosfonáty + nasazení opiáty, iniciována léčba inhibitory tyrosinkináz VEGF a PDGF (pazopanib). Tolerance léčby bez nežádoucích účinků. Po 8 týdnech léčby byla zjištěna progresse podle kontrolního CT, podávání pazopanibu ukončeno. Indikována paliativní radioterapie (24 Gy/4 fr/2 týdny, do 13. 11. 2006) na oblast PDK a pravé poloviny pánve, s rozsáhlou nádorovou infiltrací skeletu i měkkých tkání. Po radioterapii došlo k mírnému ústupu bolesti a rozsahu infiltrace. 24. 11. 2006 byla zahájena terapie sorafenibem (800 mg denně p.o.). Při iniciaci léčby: PS = 3, kachexie, anémie (HGB 88 g/l), hypoalbuminémie. Po 3 týdnech léčby významný ústup bolestí a infiltrace PDK, nežádoucí účinky minimální: elevace transamináz do 1,5násobku normy, hypertenze stabilizovaná po nasazení ramiprilu 2,5 mg/den. Kontrolní CT po 10 týdnech užívání sorafenibu prokazuje partiální remisi ve všech lokalizacích, dávka opioidů byla snížena na 30 %, celková kondice se zlepšila na PS 1, normalizace KO, sérových hladin albuminu a hemoglobinu. Duben 2008 – klinicky trvá remise, pokračuje v terapii, červen 2008 – plicní embolie, exitus letalis.

KAZUISTIKA 3: NÁSTRAHY CHIRURGICKÉ LÉČBY NÁDORŮ LEDVIN

Sobotka R., Hanuš T.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Jednasedmdesátiletý pacient odeslaný na doporučení praktického lékaře k vyšetření prostaty. Při vstupním vyšetření USG ledvin zjištěna suspekce na expanzi v oblasti dolního polu pravé ledviny. CT dovyšetřením zjištěna sytící se solidní expanze ve středním segmentu velikosti 25–28 mm vlevo a solidní ložisko v horním segmentu velikosti 27 mm vpravo. V září 2006 provedena resekce ložiska pravé ledviny, histologicky světlobuněčný renální karcinom pT1a G2, který ložiskově dosahuje spodiny excidované částky (pozitivní okraj). Dále pacient dispenzarizován. Dle kontrolního CT v červenci 2007 je expanze vlevo bez progresse velikosti (26 mm), i přesto provedena resekce ledviny vlevo, histologicky onkocytom. Na kontrolním CT v září 2009 nové ložisko v dolním polu pravé ledviny velikosti 10 mm s progresí za rok na 19 mm, indikováno k operačnímu řešení. Vzhledem k již stavu po resekcii ledviny vpravo se rozhodujeme k nefrektomii vpravo, ložisko 22 mm, i přesto histologicky světlobuněčný renální karcinom pT3a G3. Renální funkce jsou jen lehce levované (kreatinin kolem 145 μmol/l). Pacient bude dále dispenzarizován.

SEKCE VIII. – KARCINOM MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

čtvrtek 13. ledna 2011 (8.00–11.00)

LÉČBA T1G3 NÁDORŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE**THE TREATMENT FOR T1G3 UROTHELIAL BLADDER CARCINOMA****Babjuk M.**

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Summary

Patients with T1G3 tumours are at risk of tumour progression which is observed in about one third of them. The crucial part of the treatment is endoscopic resection (TUR) which includes also reTUR in 2–6 weeks after initial procedure. It was confirmed that BCG can reduce the risk of recurrence and progression if it is given with maintenance schedule. In highest risk patients immediate cystectomy should be considered.

Uroteliální karcinomy klasifikované jako Ta, T1 nebo Tis (dříve označované jako „povrchové nádory“) představují onemocnění s velmi heterogenním průběhem. Nádory T1G3 jsou jejich nejrizikovější variantou, volba správného způsobu léčby vyžaduje dostatečné zkušenosti a řadu individuálních rozhodnutí.

Prognóza

K předpovědi rizika recidivy a progresu onemocnění používáme nomogramy vytvořené na základě analýzy 2596 pacientů sledovaných v rámci několika studií EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer). Autoři na základě znalosti řady charakteristik původního tumoru a znalosti dalšího průběhu definovali významné prognostické parametry, které jsou součástí nomogramu. Konkrétně se jedná o počet tumorů v době diagnózy, jejich velikost, počet předchozích recidiv, kategorie T, grade nádoru a přítomnost nebo absence Tis (karcinom *in situ*). Po zadání jednotlivých parametrů získáme informace o krátkodobém i dlouhodobém riziku recidivy, resp. progresu onemocnění (1). Není pochyb o tom, že nádory klasifikované jako T1G3 představují nejrizikovější formu tzv. „povrchových nádorů“. Dle prognostické tabulky EORTC se riziko progresu během pětiletého sledování pohybuje mezi 17% a 45% v závislosti na dalších charakteristikách (počet tumorů, současný nález Tis, předchozí recidivy). Podobný model, tentokrát u pacientů léčených BCG vakcínou, představila španělská skupina CUETO (2). Dle tohoto modelu lze riziko progresu u T1G3 nádorů odhadnout mezi 21% a 34%. Lze tedy konstatovat, že zhruba třetina pacientů s T1G3 nádory progreduje přes léčbu BCG vakcínou.

Transuretrální resekce (TUR)

Nejdůležitějším diagnostickým, ale i prvním terapeutickým krokem, je TUR. Jejím cílem je úplné odstranění makroskopicky patrného tumoru. Resekce musí být dostatečně radikální a zahrnovat i svalovinu detruzoru. Z míst slizničních anomálií odebíráme studenou biopsii.

U nádorů T1G3 je indikována druhá doba resekce zhruba mezi 2–6 týdny od prvního výkonu. Důvodem je snížení rizika podcenění hloubky invaze (tzv. understaging), které dosahuje 20–70% (3).

Intravezikální léčba BCG vakcínou

Publikované meta-analýzy prokázaly, že BCG vakcína významně snižuje riziko recidivy u nádorů středního a vysokého rizika a že je v tomto směru účinnější než MMC. V roce 2009 byly publikovány výsledky metaanalýzy individuálních dat 2820 pacientů ze studií srovnávajících BCG s MMC. Ukázaly 32% snížení rizika recidivy při podání BCG s udržovací fází léčby. Zajímavé je, že studie neprokázala profit BCG, nebyla-li podána udržovací léčba (4).

Zásadní otázkou zůstává, zda intravezikální aplikace BCG vakcíny oddaluje nebo snižuje riziko progresu onemocnění. Z tohoto důvodu provedla EORTC meta-analýzu 24 randomizovaných studií, což umožnilo posoudit vliv BCG na progresi onemocnění u 2658 pacientů adjuvantně léčených a u 2205 nemocných, kteří byli pouze sledováni. Progrese se objevila u 9,8% jedinců s BCG oproti 13,8% bez BCG (27% snížení pravděpodobnosti progresu ve skupině s BCG). Ve 20 studiích, kde byla použita určitá forma udržovací formy, bylo dokonce dosaženo snížení pravděpodobnosti progresu o 37% (5). Intravezikální imunoterapie BCG vakcínou tedy snižuje riziko progresu Ta, T1 a Tis močového měchýře, je-li součástí léčebného schématu udržovací fáze.

Cystektomie v léčbě T1G3 nádorů

Vzhledem k vysokému riziku progresu u nádorů T1G3, je diskutována i role cystektomie. Je patrné, že některé faktory mohou prognózu dále zhoršit. Patří mezi ně současný nález Tis, mnohočetný a plošně rozsáhlý nádor, přítomnost tumoru v prostatické uretře, respektive nález invaze do hlubokých vrstev lamina propria (tzv. kategorie T1b). V těchto případech, zvláště jedná-li se o mladšího jedince, je třeba s pacientem diskutovat prognózu dalšího vývoje onemocnění i možnost okamžité cystektomie.

Velmi špatným prognostickým parametrem je nález špatně diferencovaného nádoru i po 3, respektive 6 měsících léčby BCG. U těchto pacientů přesahuje riziko progresu v budoucnosti 70%, proto by cystektomie měla být diskutována v každém případě (3, 6).

Určitým varováním je malé terapeutické okno u progredujících nádorů. Odložíme-li cystektomii až po průkazu invaze do svaloviny, je prognóza pacientů velmi špatná i přes provedení radikálního výkonu.

Literatura

1. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 2006; 49: 466–477.

2. **Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al.** Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009; 182: 2195–2203.
3. **Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE, et al.** An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder cancer. *Eur Urol* 2010; 57: 60–70.
4. **Malmström P-U, Sylvester R, Crawford DE, et al.** An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Long-Term Outcome of Randomised Studies Comparing Intravesical Mitomycin C versus Bacillus Calmette-Guérin for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol* 2009; 56: 247–256.
5. **Sylvester RJ, van der Meijden, Lamm DL.** Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a combined analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002; 168: 1964–1970.
6. **Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al.** EAU Guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008; 54: 303–314.

KOMPLIKACE PO CYSTEKTOMII A ZPŮSOB JEJICH HODNOCENÍ COMPLICATIONS AFTER RADICAL CYSTECTOMY AND HOW TO EVALUATE THEM

Brisuda A., Babjuk M., Hrbáček J.

Urologická klinika 2. LF UK FN Motol, Praha

Summary

The authors summarise their personal experience with the diagnosis and the treatment of post-cystectomy complications.

Úvod

Radikální cystektomie (dále RC) představuje metodu první volby při léčbě invazivních tumorů močového měchýře. Má nejlepší nádorově specifické přežití s 10letým přežitím bez recidivy 50 až 59 % a celkovým přežitím okolo 45 %. Vzhledem k náročnosti a komplexnosti této operace je míra pooperačních komplikací jedna z nejvyšších. Před rokem 1990 byla udávána mortalita po RC kolem 2,4–15 % a morbidita 28–42 %. Nejnovější analýzy udávají hodnoty 0,3–3,9 %, resp. 11–68 %. Snížení morbidity je možno přičíst zlepšení intenzivní pooperační péče. Vyšší míra časných komplikací po RC je výsledkem zlepšení metodologie jejich hodnocení a tedy preciznější evidence. I tak jsou ovšem nadále interpretace a srovnávání četnosti komplikací velmi obtížné pro heterogenitu souborů a nestandardizované hodnocení dat.

Riziko mortality a morbidity

Nejčastěji je udávána mortalita 30denní. Některé práce poukazují na lepší výpovědní hodnotu 90denní mortality, protože od 30. do 90. dne po operaci se celková mortalita téměř zdvojnásobí. Jiní autoři se zabývali vztahem mezi pooperační mortalitou a objemem operací na instituci a operátora. Barbiery ve své studii uzavírá, že pracoviště provádějící ročně více než 50 cystektomií mají signifikantně nižší míru časných komplikací. V jiných studiích se jako cut-off udává 10 cystektomií ročně. Nižší počet provedených operací může být vyvážen počtem erudovaných sester na jednoho nemocného. Faktory, které významně ovlivňují míru časných komplikací, zahrnují věk, komorbiditu, stadium onemocnění, histologický subtyp, předchozí radio-terapie pánve, předchozí radikální prostatektomie, předchozí břišní operace a BMI. Nebylo prokázáno, že neoadjuvantní terapie zvyšuje míru pooperačních komplikací.

Možnosti prevence komplikací

Věk, komorbidita a například i ženské pohlaví zvyšují riziko komplikací. Vhodnou selekcí nemocných lze míru komplikací snížit. Někteří pečlivě indikovaní nemocní mohou profitovat z multimodálního záchranného přístupu. Samozřejmostí zůstává desobstrukce horních močových cest v případě hydronefrózy a korekce renální insuficience. Zásadní

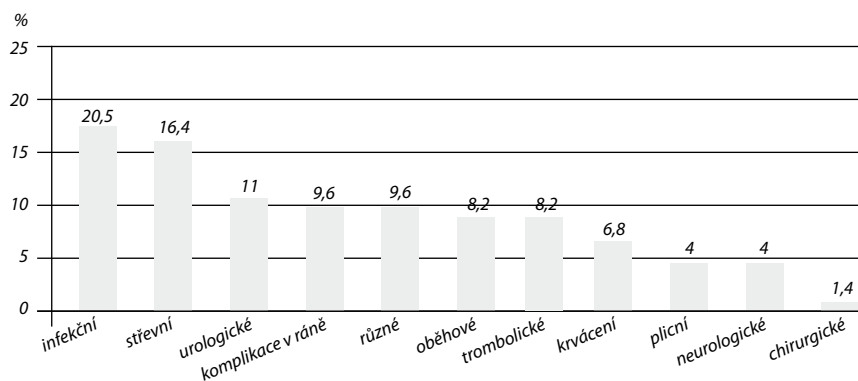
krok při prevenci komplikací je vhodně zvolený typ derivace pro jednotlivého pacienta. Z technického hlediska jsou důležité dva aspekty. Prvním je velký pokrok, který byl učiněn zlepšením znalostí anatomie pánve, zejména snížení krevních ztrát při ligaci dorzálního žilního svazku. Druhé hledisko spočívá v rozvoji bipolární koagulace a staplerů. Použití kombinované epidurální a celkové anestezie opět přináší benefit v podobě nižších krevních ztrát. V poslední době je hojně diskutována tzv. fast track surgery. Spočívá v zavedení takových přístupů, které umožňují rychlejší rekonvalescenci a návrat do normálního života. Tyto přístupy se týkají hlavně inovačních postupů v anestezii, přípravě střev, rychlosti odstranění nazogastrické sondy a realimentace. Ve studii Olberta z roku 2009 nebylo prokázáno zvýšení míry časných komplikací u nemocných ošetřovaných tímto postupem. Pro přínos tradiční přípravy střev u nemocných před ureteroileostomií existuje málo důkazů.

Metodologie hodnocení

Časná morbidita a mortalita jsou klíčovými faktory, které jsou používány ke srovnání výsledků léčby mezi jednotlivými institucemi nebo mezi jednotlivými operačními technikami. Bylo navrženo několik programů pro standardizaci hodnocení chirurgických komplikací. Nejlépe aplikovatelná se jeví kritéria navržená Martinem v roce 2002. Zahrnují 10 základních bodů, které by mělo každé validní hodnocení splňovat. Donat v roce 2007 ve své analýze zjistila, že pouze 2 % do té doby publikovaných prací splňuje alespoň 9 z 10 navržených kritérií. Nejdůležitější kritéria jsou definice alespoň nejčastějších komplikací, jejich celkový počet, počet ambulantních komplikací (po dimisi), uvedení mortality a stupně komplikací. Nejčastěji se používá pětistupňový Clavienův systém nebo jeho modifikace. Na urologické klinice FN v Motole jsme touto metodologií retrospektivně zhodnotili výsledky RC od roku 2008 a nyní takto evidujeme četnost a charakter komplikací prospektivně. Celkově prodělalo od ledna 2008 do října 2010 alespoň jednu komplikaci lehkého stupně 59 % z 64 nemocných po RC. V průměru to znamená 1,14 komplikací na jednoho pacienta. V grafu jsou uvedeny četnosti jednotlivých typů komplikací.

Závěr

Radikální cystektomie je zatížena velkou mírou komplikací, což je zvláště patrné při použití standardizované metodologie při jejich evidenci a hodnocení. Přesné hodnocení je důležité pro předoperační konzultace s pacienty, identifikaci rizikových faktorů, plánování adjuvantní léčby a zhodnocení chirurgických a ošetrovatelských výsledků. V neposlední řadě může sloužit k hodnocení výsledků nových operačních technik. Považujeme za zcela zásadní sestavení univerzálních guidelines pro získávání a hlášení komplikací po radikální cystektomii.



MOŽNOSTI DIAGNOSTIKY UZLINOVÉHO POSTIHNUTIA U NÁDOROV MOČOVÉHO MECHÚRA

DIAGNOSTIC OPTIONS OF LYMPH NODE INVOLVEMENT OF URINARY BLADDER CANCER

Minčík I.¹, Mytník M.², Daňová M.³

¹Klinika urológie FNŠP J. A. Reimana, Prešov, Slovenská republika

²Chirurgická klinika FNŠP J. A. Reimana, Prešov, Slovenská republika

³MR pracoviisko, Prešov, Slovenská republika

Summary

The role of lymphadenectomy in radical cystectomy has garnered increasing attention over the past several years. Lymphadenectomy does make a difference in patient outcome and can cure a small proportion of patients with lymph node metastases. Preoperative lymph node staging in invasive urinary bladder carcinoma is important diagnostic information. Although there have been different efforts to establish a reliable diagnostic methods, the rationale of preoperative nodal staging has not yet been addressed clearly. There is still no consensus on our efforts relating to extended or limited nodal dissection as part of therapy.

Úvod

V posledných rokoch sa venuje zvýšená pozornosť významu lymfadenektómie u radikálnej cystektómie. Lymfadenektómia má kuratívny efekt u malého počtu pacientov s metastázami v lymfatických uzlinách. Predoperačný staging lymfatických uzlín u invazívneho karcinómu močového mechúra je z uvedeného pohľadu dôležitá diagnostická informácia. Na jednej strane je evidentné úsilie nájsť spoľahlivé diagnostické metódy na detekciu metastatického postihnutia lymfatických uzlín, na druhej strane presný význam predoperačného uzlinového stagingu u invazívneho karcinómu močového mechúra nebol doposiaľ jasne stanovený. Okrem toho nie je konsenzus v názore na význam limitovanej, resp. extenzívnej lymfadenektómie ako súčasť liečebného postupu.

Pre pacientov s nemetastázujúcim invazívnym karcinómom močového mechúra a pre pacientov s high-risk povrchovým nádorom rezistentným na intravezikálnu liečbu je štandardnou liečbou radikálna cystektómia s lymfadenektómiou. Predikcia pooperačných výsledkov (prežívanie, resp. recidíva) je založená na stanovení patologického stagingu primárneho nádoru a stavu regionálnych lymfatických uzlín. Väčšina pacientov, ktorí podstúpia radikálnu cystektómiu a štandardnú lymfadenektómiu pre karcinóm močového mechúra, nemá pri histologickom vyšetrení metastázy v lymfatic-

kých uzlinách. Napriek tejto skutočnosti podstatná časť týchto pacientov má recidívy nádoru a umierajú na disemináciu karcinómu. Celkové 5-ročné prežívanie pacientov po cystektómii je okolo 50 %, čo pravdepodobne súvisí s nedostatočnou detekciou metastatického postihnutia lymfatických uzlín. Retrospektívne štúdie potvrdzujú, že karcinóm močového mechúra s pozitívnymi lymfatickými uzlinami má zlú prognózu. Rozšírená lymfadenektómia prináša oproti limitovanej lymfadenektómii terapeutický benefit hlavne u pacientov s postihnutím iba niekoľkých lymfatických uzlín.

V tejto súvislosti je potrebný zlepšený predoperačný staging uzlinového postihnutia pri karcinóme močového mechúra (1). Štandardné zobrazovacie metódy lymfatických uzlín pri karcinóme mechúra sú počítačová tomografia (CT) alebo magnetická rezonancia (MRI). Dostatočne presný predoperačný staging umožňuje lepší výber vhodnej liečebnej stratégie, čo môže predĺžiť prežívanie pacientov s invazívnym karcinómom močového mechúra.

Zobrazovacie metódy panvových lymfatických uzlín

Ako primárne spádové lymfatické uzliny sa označujú vnútorné iliacké uzliny, obturatorové, perivezikálne, sakrálne a presakrálne. Uzliny pozdĺž spoločných ilických ciev sú považované za vzdialené (2, 3). Neinvazívne zobrazovacie metódy ako je počítačová tomografia a štandardná magnetická rezonancia majú limitovanú schopnosť detekcie metastatického postihnutia panvových uzlín (4). Senzitivita CT je okolo 35–50 %. Táto nízka senzitivita súvisí s tým, že pri CT vyšetrení je detekcia lymfatických uzlín spoľahlivá až pri ich veľkosti nad 1 cm. MRI má podobnú senzitivitu detekcie zväčšených lymfatických uzlín ako CT a dokonca ani magnetická rezonancia spojená so spektroskopickým zobrazením (MRSI) nemá vyššiu citlivosť oproti CT. CT a MRI vyšetrením nie je možná detekcia mikrometastáz. Preto sa pri detekcii metastáz v lymfatických uzlinách skúšajú nové metódy, medzi ktoré patrí napríklad MRI s použitím lymfotropných superparamagnetických nanočastíc, ktoré sa špecificky vychytávajú v lymfatickom systéme. Prvé skúsenosti s touto metódou publikoval Harisinghani et al., ktorí u 80 pacientov s karcinómom prostaty v klinickom štádiu T1,T2 alebo T3 urobili MRI pred a 24 hodín po podaní lymfotropných superparamagnetických nanočastíc (2,6 mg Fe⁺/kg váhy). Zistené MRI výsledky boli porovnané s histopatologickými nálezmi po operácii. Pri PLN odstránili spolu 334 uzlín. V 41 % uzlín diagnostikovali po operácii prítomnosť metastáz. Zistili, že MRI s lymfotropnými paramagnetickými nanočasticami (2–3 nm) správne identifikovalo všetkých pacientov s uzlinovými metastázami a toto vyšetrenie malo signifikantne vyššiu senzitivitu než konvenčné MRI (90,5 % vs. 35,4 %). Konštatovali, že high-resolúcion MRI s magnetickými nanočasticami umožňuje detekciu malých ináč nedetekovateľných metastáz

v lymfatických uzlinách u pacientov s karcinóm prostaty (5). Podobné skúsenosti s presnejšou diagnostikou metastáz v regionálnych lymfatických uzlinách u karcinómu močového mechúra s využitím ultramalých častíc ferumoxtranu (nanočastice oxidu železa) a troj-teslového MRI publikoval Thoeny et al.(6).

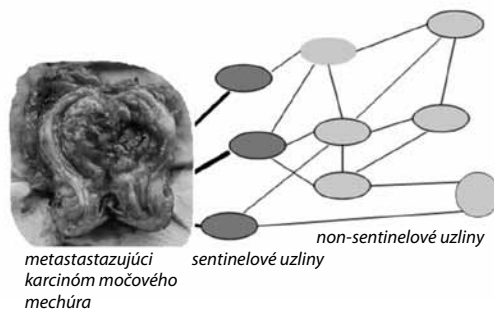
Pozitronová emisná tomografia v kombinácii s CT (PET/CT)

Lymfatické uzliny malej panve je možné pri ich metastatickom postihnutí identifikovať aj pomocou kombinovaného vyšetrenia, fúziou PET a CT (PET/CT). Využitie metabolickej aktivity nosiča označeného radionuklidom s beta žiaričom umožní zobrazenie nádorov močového mechúra, semeníkov a prostaty. Najčastejšie sa používa izotop fluóru s polčasom rozpadu 110 min. ^{18}F -deoxyglukóza (^{18}F -FDG) je analogom glukózy, ktorý umožňuje mapovanie metabolickej aktivity v tkanivách. V patologických tkanivách nedochádza k metabolizovaniu ^{18}F -FDG, pretože je v nich nízka aktivita glukózo-6-fosfatázy, a preto sa v nich hromadí. Týmto mechanizmom je patologické tkanivo zdrojom koincidenčného žiarenia. Vzhľadom k nízkej akumulácii ^{18}F -FDG v metastatických ložiskách je však použitie PET/CT u karcinómu mechúra výrazne limitované (7, 8). Preto PET/CT pomocou ^{18}F -FDG nie je dostatočným vyšetrením pre uzlinový predoperačný staging u karcinómu močového mechúra. Niektoré práce ukazujú, že lepším nosičom pre detekciu pozitívnych uzlín je ^{11}C -cholin (9). Súčasné zobrazovacie metódy, ako je PET/CT, však nie sú schopné detekovať mikrometastázy (nádory < 2 mm). Swinnen et al. nedávno publikovali analýzu hodnotiacu výsledky predoperačnej detekcie stagingu lymfatických uzlín pomocou CT a PET/CT u invazívnych nádorov a u high-risk svalovinu neinfiltrovaných nádorov. Výsledky zobrazovacích vyšetrení porovnali s operačnými nálezmi u 51 pacientov, u ktorých urobili radikálnu cystektómiu s lymfadenektómiou. Nezistili štatisticky významné rozdiely medzi samotným CT a PET/CT. Neodporúčajú preto indikovať PET/CT ako rutinné vyšetrenie nodálneho stagingu u karcinómu mechúra (10). Určitá výhoda PET/CT je v lepšej detekcii vzdialených metastáz u lokoregionálnych uzlín benefit tohto vyšetrenia nebol potvrdený.

Lymfoscintigrafia uzlín malej panve

Sentinelová alebo **strážna uzlina** je lymfatická uzlina (LU), ktorá tvorí prvý filter pre lymfatickú drenáž z určitej oblasti ľudského tela (11). Jej význam spočíva v tom, že je prvou uzlinou, ktorá zachytáva bunky zhubného nádoru z danej oblasti, a jej vyšetrením je tak možné u niektorých malígnych ochorení s pomerne veľkou presnosťou určiť rozsah ochorenia a zvoliť následnú liečbu. Doterajšie skúsenosti z praxe ukazujú, že identifikácia a odstránenie tejto prvej postihnutej uzliny má významný vplyv na ďalší osud pacienta. Príslušná uzlina sa musí najskôr identifikovať (12). V minulosti sa to

robilo počas operácie vstreknutím farbiva do spádovej oblasti samotného nádoru a sledovaním jeho postupu, a potom následným histopatologickým vyšetrením identifikovanej uzliny. V súčasnosti ďalšou možnosťou je použitie radionuklidu a identifikácia LU pomocou príručného detektora. Metóda sa využíva len u pacientov so začiatocnými štádiami zhubného ochorenia, ktorí majú klinicky negatívne spádové (LU). Vyšetrenie a odstránenie sentinelovej uzliny predstavuje jednu z najnovších metód v diagnostike a liečbe nádorov. Pri lymfoscintigrafii sa malé koloidné častice kombinujú s radioizotopom ako napríklad $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Medzery medzi endoteliálnymi bunkami lymfatických ciev umožňujú pasáž molekúl od veľkosti 5 nm do niekoľko sto nanometrov. Častice menšie ako 5 nm sú vylučované cez krvné kapiláry. Po injekcii radiokoloidu do intersticiálneho priestoru tento prechádza cez medzery v lymfatických cievach. Niektoré častice radiokoloidu sú z interstícia vychytané fagocytózou retikuloendoteliálneho systému, pričom sa kumulujú v prvej záchytnej úrovni lymfatických uzlín, zatiaľ čo ďalšie radioizotopom značené častice minú tieto uzliny a dostávajú sa ďalej. Lymfatické uzliny označené radioizotopom (tzv. horúce uzliny) sa detekujú pomocou gama kamery. Kinetika radionuklidom značených častíc je závislá na ich veľkosti. Prechod častíc z miesta vpichu do lymfatických uzlín je rýchlejší pre malé častice veľkosti 10–50 nm v porovnaní s časticami väčšími ako 100 nm. Komerčne používané preparáty sa líšia veľkosťou koloidných častíc (Nanocoll® < 80 nm, Sen-Scint® 100–600 nm). Lymfoscintigrafia neidentifikuje samotný nádor, ale iba miesto potenciálneho metastázovania. Preto lymfatické uzliny označené radioizotopom musia byť odstránené a histologicky vyšetrené. Veľké skúsenosti s disekciou sentinelových uzlín boli získané pri operáciách nádorov prsníka. Pri tejto operácii sa injikuje radioizotop okolo nádoru, čo umožní vizualizáciu tumorom postihnutých lymfatických uzlín. Podobne postupovali Scherif et al. pri karcinóme močového mechúra (1). Transuretrálne injikovali Alburess-technetium 99m do svaloviny močového



Obr. 1. Metastatické postihnutie lymfatických uzlín u invazívneho karcinómu močového mechúra; ako prvé sú postihnuté sentinelové uzliny

mechúra okolo nádoru s následnou predoperačnou detekciou uzlín pomocou singlephoton emisnej počítačovej tomografie a CT (SPECT/CT).

Pretože radiokoloid nie je vychytaný len prvou skupinou lymfatických uzlín, zobrazia sa aj uzliny v druhej a tretej záchytnej skupine. Nie všetky tzv. horúce uzliny sú preto sentinelové uzliny. Odlíšenie je ťažké s niekoľkými možnosťami. Najlepší spôsob ako odlíšiť sentinelové uzliny je sledovanie ich aferentných lymfatických ciev drénujúcich nádor. Preto tento postup je najvhodnejší koloid s malými časticami, pretože jeho vychytávanie je rýchle a kompletne. Lepšie zobrazenie primárnych záchytných uzlín je možné s použitím radiokoloidu s veľkosťami častíc okolo 500 nm, pretože majú špecifickú dynamiku vychytávania, čo vedie k zobrazeniu iba niekoľkých lymfatických uzlín z druhej záchytnej línie. Iní autori odporúčajú diferenciáciu primárnej a sekundárnej línie uzlín na základe pravidla 10%. Pri tomto pravidle odporúčajú ponechať všetky uzliny, ktoré majú nižšiu radioaktivitu ako 10% aktivity z najhorúcejšej uzliny (13).

Odporúčaná technika radionuklidovej scintigrafie sentinelových uzlín pri karcinóme močového mechúra: radionuklid sa pred operáciou injikuje transuretrálne do svaloviny močového mechúra. Predoperačná scintigrafia sa začína robiť 15 minút po aplikácii radionuklidu, potom po 2 a 4 hodinách pomocou externej γ kamery. Dôležité je odlíšenie dilatácie lymfatických ciev od skutočných uzlín. Sleduje sa, ktoré uzliny patria do prvej spádovej oblasti a ktoré do druhej. Primárne regionálne lymfatické uzliny, kde môže karcinóm mechúra metastázovať sú: hypogastrické, obturatorové, vonkajšie iliacké a presakrálne. Niekedy je obťažná radioscintigrafia presakrálnych a hypogastrických SLN, pretože dochádza k čiastočnej sekrécii radionuklidu cez obličky do močového mechúra. Takúto interferenciu signálu je možné odlíšiť pomocou multidetektorovej kamery spolu s biplanárnym zobrazovaním. Po 4 hodinách sú zmeny v drenáži iba minimálne, preto sa odporúča (podľa technického vybavenia pracoviska) doplniť fotónovu emisnú počítačovú tomografiu o počítačovú tomografiu na doplnenie údajov o anatomickej lokalizácii sledovaných uzlín (SPECT/CT, singlephoton emission computed tomography/computed tomography). Samotná operácia nasleduje po 5–20 hodinách po aplikácii radiokoloidu. Pri operácii sa používa špeciálna ručná gama sonda na lokalizáciu aktívnych uzlín.

Technécium 99m nedostane. SLN (sentinelová lymfadenektómia) je spoľahlivá diagnostická metóda rovnako ako rozšírená panvová lymfadenektómia (rPLN), a pretože môže zachytiť pozitívne lymfatické uzliny aj mimo oblasti, kde sa robí rPLN (napr. presakrálna oblasť), môže sa považovať dokonca za citlivejšiu metódu ako je rPLN. Okrem toho je pri SLN menej komplikácií ako pri rPLN. Disekcia sentinelových uzlín zahrňa menej rozsiahlu prepa-

ráciu tkaniva s nižším výskytom komplikácií. Negatívne histologické vyšetrenie primárnych spádových (sentinelových) uzlín vylúči nutnosť rozšírenej lymfadenektómie, a tým pomôže redukovať morbiditu, pri zachovaní dostatočnej senzitivity potrebnej na diagnostiku metastázujúceho ochorenia. Pri pozitívite sentinelovej uzliny je možné očakávať šírenie nádorového ochorenia do ďalších uzlín a v tomto prípade je potrebné odstránenie všetkého potenciálne nádorom postihnutého tkaniva.

Záver

V súčasnosti nemáme k dispozícii spoľahlivé a dôveryhodné diagnostické postupy na určenie uzlinového stagingu u invazívneho karcinómu močového mechúra. Takisto benefit týchto metód je predmetom odborných diskusií, pretože nie je ani konsenzus v názoroch na limitovanú, resp. extenzívnu lymfadenektómiu pri radikálnej cystektómii. Detailné informácie o predoperačnom stave uzlín môžu byť užitočné v budúcnosti napríklad pri liečbe imunoterapiou.

Literatúra

1. Sherif A, Garske U., de La Torre M., Thorn M. Hybrid SPECT-CT: An additional technique for sentinel node detection of patients with invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2006; 50: 83–91.
2. Dvořáček J, Babjuk M. Onkologické. In: Babjuk M. Nádory močového mechúra. Praha: Galén 2005: 589.
3. Páč L. Lymfatická drenáž prostaty. *Urol List* 2006; 4(4): 10–12.
4. Briganti A. How to improve the ability to detect pelvic lymph node metastases of urologic malignancies. *Eur Urol* 2009; 55: 770–772
5. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, Van de Kaa CH, De la Rosette J. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(25): 2491–2499.
6. Thoeny HC, Triantafyllou M, Birkhaeuser FD, Froehlich JM, Tshering DWBT, Binser Fleischmann A, Vermathen P, Studer UE. Combined ultrasmall Superparamagnetic particles of iron oxide-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging reliably detect pelvic lymph node metastases in normalized nodes of bladder and prostate cancer patients. *Eur Urol* 2009; 55: 761–769.
7. Roth B, Wissmeyer MP, Pascal Z, Birkhaeuser F, Thalmann GN, Krause TM, Studer UE. A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder. *Eur Urol* 2010; 57: 205–211.
8. Roth B, Burkhard FC. The Role of Lymphadenectomy in Radical Cystectomy. *Eur Urol* 2010; Suppl (S9): 19–24.

9. Treiber U, Bossner R, Ktibler H, Van Randenborgh H, Paul RI, Piert M, Schwaiger M, Hartung. Diagnostic efficacy of 11C -choline positron emission tomography in patients scheduled for cystectomy. *Eur Urol* 2005; Suppl 4: 161.
10. Swinnen G, Maes A, Pottel H, Vanneste A, Billiet I, Lesage K, Werbrouck P. FDG-PET/CT for the preoperative lymph node staging of invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2010; 57: 641–647.
11. Liedberg F, Mansson W. Lymph Node Metastasis in Bladder Cancer. *Eur Urol* 2006; 49: 13–21.
12. Sherif A, Liedberg F, De La Torre M, Chebil G, Thiirn M, Mansson W, Malmstrijm PU. Sentinel node detection in advanced bladder cancer. first report of a prospective multicenter study. *Eur Urol* 2002; Suppl 1: 80.
13. Wawroschek F, Vogt H, Wengenmair H, Weckermann D, Hamm M, Keil M, Graf G, Heidenreich P, Harzmann R. Prostate lymphoscintigraphy and radio-guided surgery for sentinel lymph node identification in prostate cancer. *Technique and results of the first 350 cases. Urol Int* 2003; 70(4): 303–310.

DETEKCE CÍRKULUJÍCÍCH NÁDOROVÝCH BUNĚK U PACIENTŮ S UROTELIÁLNÍM KARCINOMEM: NOVÝ LABORATORNÍ MARKER PRO KLINICKOU PRAXI?

CIRCULATING TUMOUR CELLS DETECTION IN UROTHELIAL CANCER PATIENTS: A NEW LABORATORY MARKER FOR CLINICAL PRACTICE?

Hrbáček J., Brisuda A., Babjuk M.

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Summary

No laboratory marker for urothelial cancer has been established so far. Various cell enrichment and detection methods have been proposed and several markers investigated for the detection of circulating tumour cells with controversial results. The existing detection techniques are not yet ready for clinical use.

Úvod

Uroteliální karcinom je onemocnění, pro jehož sledování nemají urologové a jejich pacienti v rukou žádný laboratorní marker. Jsou odkázáni na radio-diagnostické zobrazovací metody a dispenzární cystoskopie. Odhalení pacientů s vyšším rizikem recidivy nebo progresu onemocnění by umožnilo stratifikaci dle rizika a efektivnější léčbu.

Vznik metastáz je podmíněn změnou fenotypu buněk primárního nádoru, zvýšením angiogeneze a narušením vazeb extracelulární matrix. Nádorová buňka se tak snáze oddělí od primárního tumoru a pronikne do cirkulace. Ne každá vytvoří metastázu; vstup do oběhu je však nutným předpokladem (1).

Vyšetření cirkulujících nádorových buněk (CTC) předchází selekce z biologických tekutin centrifugací, imunomagnetickou separací anebo v automatizovaných systémech kombinujících selekci s další analýzou. Identifikace CTC je založena na protilátkách (cytometrie) nebo na amplifikaci specifických sekvencí nukleových kyselin (polymerázová řetězová reakce). Jako markery pro odhalení CTC byly v minulosti vyzkoušeny:

- uroplakiny (transmembránové proteiny specifické pro urotel),
- cytokeratiny (proteinová součást intermediárních filament epitelových buněk),
- receptory epidermálního růstového faktoru – EGFR (součást bazálních buněk urotelu),
- mucin 7 (mající podíl na rozpoznání nádorových buněk imunitním systémem),
- telomerázy (enzymy aktivované v nádorových buňkách),
- survivin (inhibitor apoptózy) (2).

Hitem posledních let se v této oblasti stal automatizovaný systém vyhledávání CTC – CellSearch. Imunomagnetickou selekci CTC kombinuje s jejich cytometrickou a imunocytochemickou analýzou.

Metody

Rešerší v databázi Medline jsme vybrali relevantní články dle klíčových slov „circulating urothelial tumour cells“.

Výsledky

Dosud publikované práce zabývající se detekcí CTC shrnuje tabulka 1.

Závěr

Uvedené soubory nezahrnovaly více než několik desítek pacientů a dosažené výsledky jsou nepřesvědčivé. Problémem zůstává rozumná kombinace senzitivity a specifity konkrétní detekční techniky a zvládnutí jejích metodologických úskalí. Rutinní

klinické využití nastíněných metod je zatím nepravděpodobné.

Literatura

1. **Loberg RD, Fridman Y, Pienta BA, Keller ET, McCauley LK, Taichman RS, Pienta KJ.** Detection and isolation of circulating tumor cells in urologic cancers: a review. *Neoplasia* 2004; 6(4): 302–309.
2. **Nezos A, Pissimisis N, Lembessis P, Sourla A, Dimopoulos P, Dimopoulos T, Tzelepis K, Koutsilieris M.** Detection of circulating tumor cells in bladder cancer patients. *Cancer Treat Rev* 2009; 35(3): 272–279.

Tab. 1. Přehled publikovaných studií zabývajících se detekcí CTC u pacientů s uroteliálním karcinomem

Autor	Rok	Velikost a charakter souboru	Metoda	Statisticky signifikantní a klinicky pozoruhodná zjištění
Kaneda	1998	16 pac. + 9 kontrol	RT-PCR na CK 19	Pacienti s pozitivním testem měli metastázy nebo tumor infiltrující svalovinu.
Desgrandchamps	1999	31 pac. + 2 kontroly bez malignity	imunocytochemie na CK 8, 18, 19	CTC byly prokázány u 1 pacienta. TUR ani otevřená operace nezvyšuje počet CTC v oběhu.
Fujii	1999	40 pac. 13 povrchový ca 21 lokálně pokročilý ca 6 M1	RT-PCR na CK 20	Pozitivita testu korelovala s rozsahem onemocnění.
Lu	2000	56 pac. 29 pTa-1 N0 M0 14 pT2-4 N0 M0 13 M1	RT-PCR na UP	Pozitivita výsledku testu se zvyšovala s vyšším stadiem onemocnění, maxima 75 % pozit. vzorků dosáhla u onemocnění M1.
Retz	2000	29 pac. pTa NX M0 až pT4 pN0 M0 k TUR či cystektomii; odběry krve a kostní dřeně před a po operaci	RT-PCR na CK 20	CK 20 byl prokázán v menšině vzorků, nekonzistentně i u jednotlivých pacientů mezi předoperačním a pooperačním odběrem.
Gazzaniga	2001	27 pac. 6 Tis-T1 N0 M0 10 T2-4 N0 M0 3 pN1-2 8 M1 + 39 kontrol bez malignity	RT-PCR na EGFR	Metoda byla více senzitivní i specifická než použití jiných markerů. Pozitivita korelovala s progresí při follow-up.
Kinjo	2004	38 pac. + 18 kontrol s IMC nebo jiným nemaligním onem.	RT-PCR na MUC7	Test byl pozitivní u 47 % pacientů s nádorem, u 0 % s nemaligním onemocněním. Signifikantní rozdíl byl mezi povrchovým a invazivním ca, mezi G1 a G3 i mezi G2 a G3.
Osman	2004	62 pac. 22 bez recidivy v okamžiku studie 6 s recidivou či lokálně pokročilým onemocněním 34 M1	RT-PCR na UP a EGFR	Expresse uroteliálních a epitelálních markerů je u konkrétních pacientů značně variabilní. Kombinací různých markerů lze docílit vyšší senzitivity a specifity testu. Pacienti s pozitivním testem na UP la+UP II došli následně recidivy, ač v okamžiku studie byli bez průkazu onemocnění. Nález CTC byl častější u pacientů s plicními metastázami.
Naoe	2007	26 pac. 12 pTa-3 NX M0 14 M1	CellSearch	Test byl častěji pozitivní u pacientů s metastázami, ale nikoli u všech.
Naoe	2008	2 kazuistiky	CellSearch	Vývoj počtu CTC koreloval s aktuální léčebnou odpovědí.
Gallagher	2009	33 pac. M1	CellSearch	Pacienti se 2 a více metastázami měli vyšší počet CTC než pacienti s 1 metastázou.
Guzzo	2009	43 pac.	CellSearch	Nález CTC nebyl významným prediktorem extravezikálního šíření nádoru nebo pozitivivity mízních uzlin.
Karl	2009	5 pac. k radikální cystektomii	CellSearch	CTC předoperačně nalezeny u 1 pacienta. Operační výkon nevedl k uvolnění nádorových buněk do oběhu.
Okegawa	2010	36 pac. 16 M0 20 M1	CellSearch	CTC byly prokázány u 55 % pacientů s metastázami a u žádného bez metastáz. Významně vyšší počet CTC měli pacienti s 2 a více metastázami bez ohledu na jejich lokalizaci.

CK – cytokeratin; CTC – cirkulující nádorové buňky; EGFR – receptor epidermálního růstového faktoru; MUC7 – jeden z genů pro glykoprotein mucin; RT-PCR – polymerázová řetězová reakce s reverzní transkripcí; TNM – klasifikace stadia tumoru; TUR – transuretrální resekcí; UP – uroplakin

JAK SLEDOVAT PACIENTY S NÁDORY MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

HOW TO OBSERVE PATIENTS WITH URINARY BLADDER CARCINOMA

Soukup V.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Summary

The way to observe patients with urinary bladder carcinoma is nowadays mostly based on experts opinion, there is only minimum of well conducted studies about this issue in available literature, grade B-C.

Sledování po transuretrální resekcí pro neinvazivní karcinom

Cystoskopie je stále metodou volby

První cystoskopie po TUR

U všech pacientů s TaT1 nádory močového měchýře by měla proběhnout první cystoskopie za 3 měsíce od transuretrální resekce. Výjimkou jsou pacienti s možnou nekompletní iniciální resekcí, velkým či mnohočetným tumorem, pokud nebyla zastižena svalovina v preparátu, u T1 a HG nádorů – zde je třeba provést druhou dobu transuretrální resekce za 4–6 týdnů, cystoskopii až za 3 měsíce poté. Výsledek první cystoskopie je důležitým prognostickým faktorem ve vztahu k recidivě a progresi onemocnění.

Četnost dalších cystoskopií

Frekvence dalších cystoskopických kontrol závisí na riziku recidivy a progresi původního nálezu. Individuální riziko může být odhadnuto pomocí EORTC tabulek rizika – intenzita a doba sledování by měla být přizpůsobena výsledku.

U nádorů s nízkým rizikem (TaG1, solitární, menší než 3 cm) může být provedena další cystoskopie až za 9 měsíců, tedy při první negativní cystoskopii za rok od operace. Následně v ročních intervalech do doby 5 let. V případě recidivy se až v 95 % jedná o histologicky stejný tumor.

U nádorů s vysokým rizikem recidivy a progresi by měla být cystoskopie prováděna v tříměsíčním intervalu v průběhu prvních 3 let, ve třetím roce sledování po 4 měsících, ve 4. a 5. roce sledování po půl roce a po té v ročním intervalu doživotně.

U středně rizikových nádorů by podle doporučeného postupu schéma cystoskopických kontrol mělo být mezi doporučením pro nemocné s nízkým a vysokým rizikem.

Délka sledování

U nádorů s nízkým rizikem (TaG1, solitární, menší než 3 cm) může být sledování ukončeno po 5 letech. U pacientů s recidivou v prvních 4 letech po transuretrální resekcí pravděpodobně dojde v průběhu života k dalším recidivám. Pacienti s vysokým rizikovým neinvazivním nádorem a s recidivujícím nádorem by měli být sledováni doživotně.

Sonografie

Sonografie v současné době nedokáže nahradit cystoskopii v rámci sledování pacientů s neinvazivním karcinomem.

Cytologie

U dobře diferencovaných nádorů je senzitivita cytologie nízká, negativní cytologie tak nedokáže vyloučit přítomnost nádoru. Význam cytologie u této skupiny pacientů by byl v zachycení posunu směrem k agresivnímu typu nádoru, pro detekci recidivy není vhodná. U nádorů s vysokým rizikem a nízkou mírou histologické diferenciacie (vysokým grade) je senzitivita cytologie vysoká, výhodou tohoto vyšetření je i vysoká specifita, nad 90 %.

Molekulární močové testy

Většina testů dosahuje ve srovnání s cytologií vyšší senzitivity a naopak má nižší specifitu. V současné době není dostatečný důkaz pro to, že by neinvazivní test dokázal nahradit cystoskopii.

IVU

Indikace k provedení IVU je nález pozitivní cytologie kdykoliv během sledování. Riziko nádoru v horních močových cestách je vyšší u mnohočetných a vysoce rizikových nádorů. CT-IVU je alternativou, dávající více informací za cenu větší radiační zátěže. U nemocných s vysoce rizikovým nádorem by měly být horní močové cesty zobrazeny jedenkrát ročně.

Sledování po radioterapii

Po proběhlé radioterapii mají být pacienti sledováni doživotně pomocí cystoskopie, cytologie. Zobrazovací vyšetření jsou po radioterapii pro invazivní nádor obdobné jako po cystektomii, s cílem diagnostikovat recidivu či systémové onemocnění.

Sledování po cystektomii

Riziko návratu choroby

Riziko návratu choroby vzrůstá s hloubkou nádorové invaze původního nádoru a mírou postižení pánevních lymfatických uzlin. Samotné riziko klesá v čase od cystektomie, po 36 měsících je již relativně malé.

Lokální relaps

Lokální relaps v oblasti pánve tvoří 5–15 % ze všech relapsů. Většina recidiv se objeví do 24 měsíců, nejčastěji mezi 6–18 měsíci. Prognóza nemocných s lokální recidivou je špatná, medián přežití mezi 4–8 měsíci. Vhodnou zobrazovací metodou je CT.

Systémové postižení formou vzdálených metastáz

Nejčastější lokalizace vzdálených metastáz jsou plíce, játra a kosti. Největší riziko manifestace je v průběhu prvních 2 let, po 3. roce od cystektomie klesá. Součástí indikovaných vyšetření v rámci sledování by měl být snímek plic a scintigrafie skeletu.

Intraluminální recidiva v horních močových cestách a uretrě

Četnost recidivy v mužské uretrě po cystektomii se pohybuje mezi 5–17 %, nejčastěji se projevuje

mezi 1–3 lety po cystektomii. Riziko u nemocných s ortotopickou náhradou je výrazně nižší (1–4 %) ve srovnání s jiným druhem derivace (6,5–11 %). Stran nutnosti sledování ponechané uretry není shoda, v dostupné literatuře je minimum důkazu. Cytologie a výplachová cytologie není doporučována.

Výskyt recidivy v oblasti horních močových je nízký, mezi 2–7 %. Pravděpodobnost recidivy v horních močových cestách je největší mezi 22–40 měsíci po cystektomii.

Sledování po derivaci moči

V případě konduity se může vyskytnout stenóza stomie při dlouhodobém sledování až ve 24 %, morfologické a funkční změny na horních močových cestách až ve 30 %. Četnost komplikací roste s dobou od operace, v 15 letech je až u 94 % pacientů, kdy má 50 % změny na horních močových cestách a 38 % litiázu. V případě neovesiky bývá v rámci sledování zjištěna denní inkontinence u 8–10 % pacientů a u 20–30 % noční inkontinence, močová retence u 4–12 %.

Metabolické změny po derivaci moči

Při použití preterminálního ilea může po 3–5 letech dojít k deficitu vitamínu B₁₂ vedoucímu k anémii a ireverzibilní periferní neuropatii. Sledovány by měly být renální funkce, hladiny elektrolytů a hodnoty acidobazické rovnováhy.

Sekundární tumory

Predominantně se vyskytují v místech anastomóz mezi ureterem a střevem, medián latence pro vznik sekundárního nádoru je 25 let, může se objevit již po 5 letech, proto by měla být součástí sledování endoskopie od pátého roku po výkonu.

SEKCE IX. – NÁDORY VARLAT

čtvrtek 13. ledna 2011 (16.00–18.00)

**PROGNOSTICKÉ FAKTORY
GERMINATIVNÍCH NÁDORŮ VARLETE**
PROGNOSTIC FACTORS FOR GERM
TESTICULAR CELL CANCER**Dušek P.**

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Summary

Testicular cancer represents 1.5% of male neoplasms and 5% of urological tumours. In generally (including metastatic), testicular tumours have excellent cure rates. In 1997, the IGCCCG defined prognostic factors for metastatic testis tumour. This system is based on identification of some clinical independent adverse factors. We describe to prognostic factors for relapse of germ testicular cell cancer.

Úvod

Nádory varlete představují 1 % všech malignit, 1,5 % všech mužských a 5 % urologických nádorů. Postihují především muže ve věku mezi 20. a 40. rokem. V léčbě se uplatňují všechny základní metody léčby maligních nádorů – chirurgická léčba, systémová chemoterapie a radioterapie. Vzhledem k výborné odpovědi k systémové chemoterapii má většina pacientů i s pokročilým onemocněním šanci na trvalé uzdravení. Stejně jako u ostatních nádorů i zde jsou trvale hledány rizikové markery předurčující prognózu pacienta. Klinickým důsledkem toho je potom optimální indikace adjuvantní léčby a snížení relapsu onemocnění po ukončení základní léčby.

Metoda

V roce 1997 byl schválen v „International Germ Cell Cancer Collaborative Group“ mezinárodní konsensus prognostických faktorů u germinativních nádorů varlete (IGCCCG 1997) a stanoveno zařazení pacientů s germinativními nádory varlete do prognostických skupin. Tato klasifikace je odrazem vlivu histologického typu nádoru, stagingu onemocnění a hladiny sérových markerů na prognózu pacienta (tabulka).

Pro seminom v prvním klinickém stadiu jsou jako nejvýznamnější prognostické kritérium relapsu považovány velikost nádoru (> 4 cm) a invaze do rete testis. U non-seminomů ve stejném stadiu to je vaskulární

a lymfatická nádorová invaze. Proliferační aktivita nad 70 % a zastoupení embryonálního karcinomu nad 50 % jsou dalšími významnými faktory s vlivem na prognózu onemocnění.

V poslední době je studován možný vliv některých dalších, zejména imunohistochemických, markerů na prognózu germinativních nádorů. Patří k nim cytokeratiny, placentární alkalická fosfatáza, c-kit, chromogranin A a Ki-1. Jejich skutečný klinický význam není v současné době ještě určen.

Závěr

Stanovení rizikových faktorů u pacientů s terminativním nádorem varlete v klinické praxi směřuje k optimální indikaci další léčby po odstranění primárního nádoru a ke snížení rizika relapsu onemocnění.

Literatura

1. **Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C, Schulze H, Heidenreich A, de Riese W, Loy V, Bierhoff E, Wittekind C, Fimmers R, Hartmann M.** German Testicular Cancer Study Group. Risk factors for relapse in clinical stage I non-seminomatous testicular germ cell tumours: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 2003; 21(8): 1505–1512.
2. **Bokemeyer C, Schmoll HJ.** Treatment of clinical stage I testicular cancer and a possible role for newbiological prognostic parameters. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122: 575–584.
3. **Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P.** Increasing incidence of testicular cancer worldwide: review. *J Urol* 2003; 170(1): 5–11.
4. **International Germ Cell Cancer Collaborative Group.** International germ cell Konsensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15(2): 594–603.
5. **Richie JP, Steele G.** *Neoplasms of the testis, in Walsh PC, et al. (eds).* Campbell's Urology. 9th ed. Philadelphia: Saunders 2007; 893–935.
6. **Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, von der Maase H.** Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20(22): 4448–4452.

Prognóza	NSGCT – kritéria – PFS/přežití	SGCT – kritéria – PFS/přežití
dobrá	varle/retroperitoneum nepřítomny viscerální meta (mimo plíce) AFP < 1,000 ng/ml hCG < 5,000 IU/l (1,000 ng/ml) LDH < 1,5 ULN 5 let PFS 89 %/5 let přežití 92 %	primární lokalizace – kterákoli nepřítomny viscerální meta (mimo plíce) AFP – norma hCG – jakékoliv LDH – jakékoliv 5 let PFS 82 %/5 let přežití 86 %
střední	varle/retroperitoneum nepřítomny viscerální meta (mimo plíce) AFP > 1,000 a < 10,000 ng/ml hCG > 5,000 a < 50,000 IU/l LDH > 1,5 a < 10 ULN 5 let PFS 75 %/5 let přežití 80 %	primární lokalizace – kterákoli přítomny viscerální meta AFP – norma hCG – jakékoliv LDH – jakékoliv 5 let PFS 67 %/5 let přežití 72 %
špatná	mediastinum primárně nepřítomny viscerální meta (mimo plíce) AFP > 10,000 ng/ml hCG > 50,000 IU/l LDH > 10 ULN 5 let PFS 41 %/5 let přežití 48 %	není

SEKCE X. – KARCINOM PROSTATY I

pátek 14. ledna 2011 (8.00–11.00)

**LOKALIZOVANÝ A LOKÁLNĚ POKROČILÝ
KARCINOM PROSTATY**
LOCALIZED AND LOCALLY ADVANCED
PROSTATE CANCER**Jarolím L.**

Urologická klinika 2. LF a UK FN Motol, Praha

Summary

Cancer of the prostate is now recognized as the most frequent tumour. The main diagnostic tools to obtain evidence of prostate cancer include DRE and PSA. Histopathological examination allows grading and determination of the extent of the tumour. Treatment decisions are based on patient's age, common condition, stage of the disease and patient's wishes. Active primary treatment includes radical prostatectomy and radiotherapy. Second-line therapy after treatment with curative intent failure can be provided.

Adenokarcinom prostaty je nejčastějším urologickým nádorem. Symptomatologie lokalizovaného karcinomu je chudá a v diagnostice hraje klíčovou úlohu stanovení prostatického specifického antigenu a vyšetření per rektum. Jako u každého nádoru je nezbytné stanovit stadium onemocnění, staging, protože se zásadně liší léčebný postup u lokalizovaného karcinomu, lokálně pokročilého, metastazujícího či hormonálně independentního karcinomu prostaty. Včasná diagnóza lokalizovaného nádoru je pro nemocného jedinou šancí na úplné vyléčení. Klinické rozlišení lokalizovaného karcinomu prostaty od karcinomu, který progredoval a je již za hranicemi orgánu, je stále obtížné. Proces stagingu je zaměřen na co nejpřesnější stanovení faktorů, které jsou pro toto rozlišení dle současného stavu poznání podstatné. Lokalizované onemocnění a případně i lokálně pokročilý karcinom lze vyléčit. Generalizované onemocnění lze léčit paliativně.

V některých případech lze považovat daný karcinom za onemocnění, které nebude pacienta významně ohrožovat. Takový karcinom se označuje termínem nesignifikantní. Pacienta s nesignifikantním karcinomem je prospěšné pozorně sledovat a v případě, že byl karcinom podceněn a progreduje, je třeba zvážit aktivní přístup.

Klinicky závažný, signifikantní karcinom, u něhož lze předpokládat progresi ohrožující další život pacienta, je třeba léčit aktivně. Pro biologickou povahu karcinomu je pro pacienty biologicky mladší vhodná radikální prostatektomie, u pacientů starších a polymorbidních může být vhodnější radiotherapie. Radiotherapie je také prospěšná u klinicky lokálně pokročilého karcinomu. Klinické rozlišení lokalizovaného a lokálně pokročilého karcinomu je omezena rozlišovací schopností diagnostických prostředků. Přesné určení kategorie T umožňuje jen histopatologické zhodnocení preparátu prostaty odstraněného při radikální prostatektomii. Důležité

je zhodnocení okrajů preparátu, stanovení případných pozitivních okrajů.

Lokalizovaný karcinom nepřesahuje hranici prostaty, lokálně pokročilý karcinom je charakterizován extraprostatickým šířením. Extraprostatické šíření znamená přítomnost karcinomu za hranicemi prostaty, růst karcinomu do periprostatické tukové tkáně, do neurovaskulárních svazků či hrdla močového měchýře. Je užitečné zjistit nejen přítomnost a lokalizaci extraprostatického šíření, ale i jeho rozsah (v milimetrech), který koreluje s rizikem recidivy karcinomu.

Přesné určení kategorie pT umožňuje zvážit potřebu adjuvantní terapie. Pacienti po primární léčbě, radikální prostatektomií nebo radikální radiotherapií, jsou dále systematicky sledováni a mohou případně podstoupit další, salvage terapii.

DIAGNOSTICKÉ METODY U KARCINOMU PROSTATY

DIAGNOSTICS METHODS IN PROSTATE CANCER

Študent V.

Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

Summary

Physicians striving to prevent prostate cancer deaths green because of the increasing evidence that it reduces metastases and death from prostate cancer. Current diagnosis of prostate cancer is based on digital rectal examination and testing of prostate specific antigen level in serum (PSA). Biopsy techniques were developed to incorporate ultrasound guidance. Because prostate cancer arises silently and becomes incurable before causing symptoms, the only way to detect it early is through screening. Eliminating screening would also eliminate the possibility for early diagnosis and curative treatment. Instead, PSA – based parameters (i.e., density, velocity, and free PSA) should be used to decrease unnecessary biopsies and selectively identify men with aggressive tumours.

Karcinom prostaty

Karcinom prostaty je nejčastější zhoubné onemocnění diagnostikované v mužské populaci. V České republice je ročně nově odhaleno přes 5000 případů rakoviny prostaty. Podle odhadů u nás v současné době žije přibližně 30 000 mužů s touto diagnózou, což představuje jedno í okresní město. Ročně jich v zemi zemře asi 1,5 tisíce, tedy o třetinu více než při autonehodách. Základním diagnostickým vyšetřením je jednoduché zjištění hladiny PSA ze vzorku krve. Evropské studie z poslední doby dokazují, že v oblastech, kde je prováděno aktivní vyhledávání rakoviny prostaty v populaci mužů, klesá úmrtnost v souvislosti s rakovinou prostaty takřka o třetinu (30 %).

Metody diagnostiky karcinomu prostaty

- vyšetření per rectum,
- sérová hladina PSA (prostatický specifický antigen),
- biopsie prostaty (nutné k histopatologickému potvrzení karcinomu),
- scintigrafie skeletu (vyloučení či potvrzení metastatického kostního postižení).

Vyšetření per rectum (DRE):

Vyšetření je prováděno lékařem, který zavede prst do konečníku, kde lze nahmatat povrch prostaty. V této části prostaty nejčastěji vzniká karcinom. Lékař může pohmatem cítit tvrdou oblast, což je podezřelé místo.

Prostatický specifický antigen (PSA)

PSA je glykoprotein produkovaný prostatou. Vyšší sérová hladina PSA může být způsobena nezhoubným zvětšením prostaty (BPH), zánětem ale i přítomností karcinomu. Využívání PSA v preventivním programu k včasnému odhalení rakoviny

prostaty bylo odstartováno v roce 1991. Vyšetření je jednoduché, provádí se ze vzorku krve, který se odebírá klasicky injekční jehlou z předloktí. Zejména u mužů nad 40 let věku a také u těch, v jejichž rodinné anamnéze se onemocnění vyskytlo, by se vyšetření mělo nejméně jednou za rok opakovat. Určit tzv. normální hladinu PSA je obtížné, každý muž může mít svou „normální hladinu PSA“. Hodnoty PSA v jednotlivých věkových kategoriích ukazuje tabulka.

Věková skupina	Medián PSA (ng/ml)
40–49	0,7
50–59	0,9
> 60	1,4

V diagnostice KP se nemůžeme řídit výsledkem jedné hodnoty PSA, vyšší hodnota než věkově specifická nám vypovídá o vyšší riziku diagnostiky KP. Je vhodné se řídit před indikací biopsie prostaty PSAV (velocitou) a dalšími klinickými vyšetřeními. Hodnoty PSA 2,5–10,0 ng/ml se pokládají za lehce zvýšené a ve více než 60% se při biopsii prostaty prokáže benigní hyperplazie prostaty či její zánět. Hodnoty PSA 10,0–20,0 ng/ml lze pokládat za středně zvýšené a hodnoty nad 20,0 ng/ml za zvýšené.

Biopsie prostaty

Pokud je podezření, že muž může mít karcinom prostaty, je nezbytná biopsie, tedy odebrání vzorků tkáně. Je doporučeno ji provést nejlépe pod ultrazvukovou kontrolou přes konečník. Vzorky jsou následně vyhodnoceny patologem, který určí, zda se jedná o karcinom a jak je agresivní (Gleasonovo skóre). To je důležité pro předpoklad průběhu onemocnění a pro určení další taktiky léčebného postupu.

Gleasonovo skóre se udává od 2 do 5. Vždy se, ale hodnotí dva vzorky. Takže nejnižší je součet Gleasonova skóre 2+3, ten se považuje za rakovinu prostaty nízkého stupně s nejpříznivější prognózou. Jako rakovina prostaty středního stupně je považováno Gleasonovo skóre 3+4. Rakovina se skórem 4+4, 4+5 a 5+5 je rakovinou vysokého stupně závažnosti s nejhorsí prognózou.

Scintigrafie skeletu

Scintigrafie skeletu se provádí velmi citlivou radioizotopovou metodou, která má odhalit případné kostní metastázy. Je většinou indikovaná u hodnot PSA nad 10,0 ng/ml. Kost je nejčastější lokalizací metastáz karcinomu prostaty.

Závěr

V tzv. PSA éře se lékaři snaží snížit riziko úmrtí na karcinom prostaty jejím včasným záchytem. V USA v období 1994–2006 došlo poklesu zachytu pokročilého KP o 75% a 40% poklesu úmrtí způsobeného KP (Catalona WJ.). Pokud jsou však zachyceny jen KP s nízkým rizikem, jejich léčba nemůže přinést takový benefit. Evropská randomizovaná screeningová PC studie (ERSPC) prokázala

la užitím screeningu redukcí úmrtí na KP o 20 % s 41% redukcí výskytu metastatického onemocnění. Zatímco obdobná studie probíhající v USA (PLCO) neprokázala jasný benefit screeningu. ERCP studie prokázala, že pokud je ve screeninku 1400 mužů, 48 musí být léčených, abychom zamezili jedno úmrtí na karcinom prostaty. Odpůrci aktivního přístupu namítají, že benefit screeningu je příliš malý a existuje velké riziko „overdiagnosis“.

Nicméně tyto údaje jsou přeceňovány, protože tzv. kontaminace snižuje rozdíly mezi kontrolním a screeningovým ramenem. Karcinom prostaty vzniká tiše a stává se inkurabilním, ještě než vzniknou nějaké symptomy jedinou cestou jeho detekce je skrínink – nebo včasná detekce.

RADIOTERAPIE JAKO PRIMÁRNÍ LÉČBA KARCINOMU PROSTATY

RADIOTHERAPY AS A PRIMARY TREATMENT OF PROSTATE CANCER

Odrážka K.¹⁻³, Doležel M.^{1,3}, Vaňásek J.¹

¹Oddělení klinické a radiační onkologie, Multiscan s.r.o., Pardubická krajská nemocnice a.s., Pardubice
²1. a 3. lékařská fakulta UK, Praha

³Katedra radiační onkologie IPVZ, Praha

Summary

Advanced forms of external-beam radiation therapy (3D-CRT, IMRT, IGRT) are associated with better dose distribution in comparison with conventional techniques, resulting in substantial sparing of healthy tissues. Radiation oncology took the advantage of conformal methods in full, aiming at the dose escalation in the prostate area. Randomized studies came to conclusive evidence regarding higher probability of cancer control with supraconventional doses of radiation.

Konformní techniky radioterapie

V posledních 20 letech prodělala zevní radioterapie karcinomu prostaty dramatický vývoj – objevily se zcela nové ozařovací metody a zlepšily se výsledky léčby. Plánování radioterapie s využitím počítačové tomografie a kalkulace rozložení dávky v prostoru nastartovaly rozvoj konformních technik radioterapie (trojrozměrná konformní radioterapie 3D-CRT, radioterapie s modulovanou intenzitou IMRT). Další pokrok v technologii zobrazování a koncentrace na přesné zaměření svazku záření zahájily etapu radioterapie řízené obrazem (IGRT), která posouvá konformní techniky na vyšší úroveň kvality a bezpečnosti.

3D-CRT přináší oproti konvenční radioterapii lepší dávkovou distribuci, která odpovídá tvaru cílového objemu v prostoru. V důsledku toho je zajištěno adekvátní ozáření definovaného nádorového ložiska a současně je redukována dávka na okolní zdravé tkáně. IMRT využívá modulace intenzity svazku a díky tomu dosahuje ještě lepšího rozložení dávky v prostoru, než je tomu u 3D-CRT. Rozdíl mezi oběma metodami je patrný především u nádorových objemů konkávního tvaru, kdy je rizikový zdravý orgán uložen v konkavitě cílového objemu. IGRT není sama o sobě novou ozařovací technikou, ale metodou ke zvýšení kvality stávajících moderních technik radioterapie, tj. 3D-CRT a IMRT. IGRT zvyšuje spolehlivost a bezpečnost léčby a zajišťuje její kvalitu na vyšší úrovni – to je primární přínos metody. Sekundární přínos IGRT spočívá v tom, že pokud ozařujeme přesněji, můžeme redukovat bezpečnostní lem kolem prostaty – lem mezi klinickým a plánovacím cílovým objemem. V důsledku redukce bezpečnostního lemu je ozařován menší cílový objem a dochází k šetření rekta a močového měchýře.

Redukce toxicity léčby

Pokročilé techniky radioterapie (3D-CRT, IMRT) vykazují ve srovnání s konvenční radioterapií nižší riziko chronické toxicity. Nejlépe tuto skutečnost dokládají dlouhodobé výsledky studií s eskalací dávky, které přinesly důkazy o tom, že aplikace suprakonvenčních dávek v rozmezí 75–80 Gy je provázána přijatelnou toxicitou. Michalski et al. analyzovali dlouhodobé výsledky studie Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9406, která zahrnovala 1055 pacientů léčených 3D-CRT pro karcinom prostaty. Pacienti do studie vstupovali na postupně se zvyšujících úrovních dávky záření v rozmezí 68,4–79,2 Gy (1,8 Gy na frakci), respektive 74 Gy a 78 Gy (2 Gy na frakci). Kumulativní incidence gastrointestinální (GI) a genitourinární (GU) toxicity 2. a vyššího stupně byla pro všechny pacienty 7–26 %, respektive 18–29 %. Zelefski et al. prezentovali výsledky 3D-CRT a IMRT u 1571 pacientů s karcinomem prostaty s mediánem sledování 10 let. Incidence závažné chronické GI a GU toxicity 3. stupně byla 1 %, respektive 3 %. Autoři současně prokázali významně nižší riziko chronické GI toxicity při použití IMRT ve srovnání s 3D-CRT. Potenciál IGRT v další redukci morbidit je nesporný, předběžná data o akutní toxicitě jsou povzbuzující, ovšem dlouhodobé výsledky nejsou zatím k dispozici.

Výsledky léčby

Existují přesvědčivé důkazy o tom, že eskalace dávky záření zlepšuje výsledky léčby lokalizovaného karcinomu prostaty. Rozsáhlá retrospektivní analýza z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ukázala, že vyšší dávky záření významně snížily riziko PSA relapsu a riziko rozvoje distančních metastáz. Signifikantní vliv eskalace dávky na přežití bez biochemického relapsu a na lokální kontrolu prokázalo několik randomizovaných studií. Benefit vyšší dávky záření je patrný u všech kategorií rizika, nicméně nejvíce je vyznačen u pacientů se středním a vysokým rizikem. Eskalace dávky je natolik efektivní, že v posledních letech pevně zakotvila v mezinárodních doporučeních pro léčbu karcinomu prostaty.

Primární radioterapie		
nízké riziko (T1-2a, GS≤6, PSA≤10)	3D-CRT/IMRT – IGRT	75,6–79 Gy (NCCN) ≥ 74 Gy (EAU)
střední riziko (T2b-c, GS 7, PSA 10-20)	IMRT – IGRT	78 – ≥ 80 Gy (NCCN) 78–80 Gy (EAU)
vysoké riziko (T3, GS>7, PSA>20)	IMRT – IGRT	78 – ≥80 Gy (NCCN)
Pooperační radioterapie		
pT3, pozitivní okraj	D-CRT/IMRT	60– 66 Gy
pN1	3D-CRT/IMRT	45–50 Gy pánev 60–66 Gy lůžko prostaty
Záchranná radioterapie		
optimální při PSA 0.5-1.0	3D-CRT/IMRT	66–70 Gy

**EXPERIMENTÁLNÍ METODY V LÉČBĚ
LOKALIZOVANÉHO KARCINOMU
PROSTATY****EXPERIMENTAL TREATMENT OF LOCALISED
PROSTATE CANCER**

Čapoun O.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Summary

Radical treatment of localised prostate cancer involves radical prostatectomy, external beam radiotherapy and brachytherapy. Novel methods of alternative therapy, such as cryosurgical ablation of the prostate and high-intensity focused ultrasound, are being currently investigated. The results of these approaches are difficult to assess due to short follow-up of patients and low quality of published trials.

Karcinom prostaty (KP) je v Evropě nejčastější malignitou u mužů a v roce 2008 představoval více než čtvrtinu všech hlášených případů onkologických onemocnění v Evropské unii. Za hlavní léčebnou modalitu v případě lokalizovaného a v přísných indikacích i lokálně pokročilého KP je již několik desetiletí považována radikální prostatektomie (RP). Další možnosti u pacientů nevhodných nebo neochotných k chirurgickému výkonu je radikální radioterapie (RT), často s neo/adjuvantní hormonální léčbou. V posledních letech se u nízkorizikového KP začíná uplatňovat konzervativní režim aktivního sledování, tzv. active surveillance. Ostatní léčebné postupy jsou obecně až na regionální výjimky považovány za experimentální a jejich využití se doporučuje pouze v klinických studiích. Mezi experimentální metody v léčbě lokalizovaného KP řadíme cílenou ultrazvukovou vlnu vysoké intenzity (high-intensity focussed ultrasound – HIFU), chirurgickou kryoablaci (cryosurgical ablation of the prostate – CSAP) a radiofrekvenční ablacii (radio-frequency interstitial ablation – RITA) (1). Cílem HIFU je vytvoření koagulační nekrózy zahřátím nádorové tkáně nad 65 °C. V současné době jsou k dispozici dva systémy, užívání převážně v Evropě a Japonsku. Přesné indikace pro léčbu metodou HIFU neexistují, obecně se jedná o pacienty s průměrným věkem 64–72 let, klinickou klasifikací T1-T2, Gleasonovým skóre (GS) ≤ 7 a průměrnou velikostí prostaty 20–40 ml. V nedávno publikovaném přehledovém článku bylo hodnoceno celkem 20 studií s metodou HIFU dohromady s více než 3000 pacienty, nicméně kvalita všech studií byla označena za velmi nízkou (2). Konsenzus nebyl dosažen ani v definici biochemického relapsu po HIFU. Z tohoto důvodu jsou výsledky léčby obtížně hodnotitelné, nicméně nádorově specifické přežití v 5 letech po výkonu dosahuje až 100 %, v 8 letech až 98 %. Jedním z prognosticky nejvýznamnějších parametrů stran selhání léčby je nadir PSA

dosažený po HIFU. Spektrum komplikací po HIFU odpovídá komplikacím po konvenčních metodách, s erektilní dysfunkcí u 31–70 % a stresovou inkontinencí u 6–28 % pacientů. Specifickými komplikacemi po HIFU jsou močová infekce a obstrukce hrdla močového měchýře, s nutností dlouhodobé katetrizace nebo transuretrální resekce prostaty (3). Na rozdíl od experimentální povahy HIFU je metoda CSAP alespoň v USA již považována za alternativní možnost v léčbě lokalizovaného KP (4). Při CSAP dochází při teplotě -40 °C k denaturaci bílkovin, přímému poškození buněčných membrán, poruše mikrocirkulace s ischemií a k apoptóze buněk. K CSAP jsou indikováni pacienti s lokalizovaným KP, GS ≤ 7, PSA < 10 ng/ml a velikostí prostaty < 40 ml. V současnosti se užívá již třetí generace technologie CSAP, avšak krátká doba sledování pacientů zatím neumožňuje dostatečně přesně hodnotit onkologické výsledky. Definice biochemického relapsu také není stanovena, obecně se za selhání léčby považuje elevace PSA > 1 ng/ml nebo pozitivní biopsie po výkonu. V jednotlivých pracích bylo pětileté přežití bez PSA relapsu 65 až 92 %. Data o celkovém nebo nádorově specifickém přežití pacientů v literatuře zcela chybí. Nejčastější komplikací po CSAP je erektilní dysfunkce (80 až 87 %), stresová inkontinence (4,4 %) a močová infekce (0–6 %). Třetí generace CSAP zcela eliminovala vznik rektální píštěle jako nejzávažnější komplikace (5).

Radiofrekvenční ablace je zatím nejmladší metoda léčby lokalizovaného KP s počtem pacientů v několika desítkách, výhodou je minimální invazivita, možnost provedení výkonu v analgosedaci a v ambulantním režimu.

V současné době není dostatek kvalitních dat podporujících tvrzení, že onkologické a funkční výsledky nových postupů terapie lokalizovaného KP jsou srovnatelné s konvenčními metodami léčby. Pro zhodnocení významu experimentálních metod jsou nutné randomizované kontrolované studie zkoumající celkové a nádorově specifické přežití pacientů, nežádoucí účinky a současně i kvalitu života po chirurgickém výkonu.

Literatura

1. **Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al.** EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease. *Eur Urol* 2010 (Epub ahead of print).
2. **Warmuth M, Johansson T, Mad P.** Systematic Review of the Efficacy and Safety of High-Intensity Focussed Ultrasound for the Primary and Salvage Treatment of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2010 (Epub ahead of print).
3. **Rebillard X, Soulié M, Chartier-Kastler E, et al.** High-intensity focused ultrasound in prostate cancer; a systematic literature review of the French Association of Urology. *BJU Int* 2008; 101(10): 1205–1213.
4. Best Practice Policy Statement on Cryosurgery for the Treatment of Localized Prostate Cancer: 2010 update. American Urological Association. <http://www.auanet.org/content/media/cryosurgery08.pdf>
5. **Aus G.** Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer—a review. *Eur Urol* 2006; 50(5): 927–934.
6. **Shariat SF, Raptidis G, Masatoschi M, et al.** Pilot study of radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) for the treatment of radio-recurrent prostate cancer. *Prostate* 2005; 65(3): 260–267.

SELHÁNÍ PRIMÁRNÍ LÉČBY KARCINOMU PROSTATY

FAILURE OF PROSTATE CANCER TREATMENT WITH CURATIVE INTENT

Jarolím L.

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Summary

Primary curative procedures, such as radical prostatectomy and radiotherapy, are well-established therapeutic options in the management of localized prostate cancer. However, there still remains a significant risk of cancer recurrence after therapy. With regard to further management, once PSA relapse has been diagnosed, it is of major importance to determine whether the recurrence has developed at local or distant sites. Local recurrences after radical prostatectomy are best treated by salvage radiation therapy, local recurrences after radiotherapy could be treated in selected cases by salvage radical prostatectomy. Systemic relapse is best treated by early or deferred systemic therapy.

Pacienti po primární léčbě s kurativním záměrem (radikální prostatektomii nebo radioterapii) jsou pravidelně sledováni. Důvodem sledování je standardní péče a řešení případných komplikací léčby, dále možná potřeba druhé linie léčby s kurativním záměrem a nakonec možná potřeba časné hormonální léčby pro generalizované onemocnění.

Intervaly sledování jsou první rok za 3, 6 a 12 měsíců po primární léčbě s kurativním záměrem, dále po 6 měsících do 3. roku a následně v půlročních intervalech. První kontroly se zaměřují na funkční výsledky a případné komplikace léčby, další kontroly se soustřeďují na hodnocení onkologického výsledku.

Monitorování hladiny PSA

Sledování hodnoty PSA je základním prvkem sledování pacientů po kurativní léčbě. Biochemická recidiva obvykle předchází, mnohdy o několik let, klinickou recidivu. Prostatický specifický antigen je po úspěšné radikální prostatektomii nedetekovatelný do 6 týdnů. Použije-li se k detekci PSA ultrasenzitivní test, lze sledovat klesající hodnoty 10 týdnů. Přetrvávající vyšší hodnota PSA je výsledkem reziduálního karcinomu ve formě mikrometastáz nebo reziduální tkáně v pánvi v souvislosti s pozitivními chirurgickými okraji.

Definice biochemické recidivy

Po radikální prostatektomii je definována biochemická recidiva jako dvě následné hodnoty 0,2 ng/ml a vyšší. Někteří pacienti s PSA mezi 0,1 ng/ml a 0,2 ng/ml nemusí mít biochemickou ani klinickou progresi do konce života, a proto se nedoporučuje rutinní užití ultrasenzitivního testu PSA. Výhoda užití ultrasenzitivního testu však tkví v možnosti časného rozpoznání selhání radikální prostatektomie a možnosti aplikovat druhou linii s reálně kurativním záměrem.

Rychle rostoucí hladina PSA (vysoká velocita PSA, krátký zdvojevací čas PSA) bývá u vzdálených metastáz, protože je výsledkem produkce více zdrojů. Pozdější nástup elevace PSA a pomalý nárůst bývá výsledkem lokální recidivy. U pacientů po radikální prostatektomii s relativně příznivým charakterem karcinomu prostaty (< pT3, pN0, Gleasonovo skóre < 8) je monitorování PSA dostačujícím sledovacím parametrem.

Biochemická recidiva po radioterapii je definována jako hodnota 2 ng/ml nad PSA-nadir. Tato definice platí pro pacienty s androgenní blokádou i bez ní.

Hodnota PSA po radioterapii pomalu klesá až 3 roky a nadir < 0,5 ng/ml lze označit za velmi příznivý. Nová elevace PSA po radioterapii se zdvojevacím časem 13 měsíců svědčí spíše pro lokální recidivu, zdvojevací čas 3 měsíce odpovídá generalizaci karcinomu.

Vyšetření per rectum

Suspektní pohmatový nález lze očekávat až při jednotlivých hodnotách PSA, s výjimkou karcinomu s nepříznivým charakterem. Hodnocení palpačního nálezu po radioterapii je málo spolehlivé.

TRUS a biopsie

TRUS a biopsie může potvrdit podezření na lokální recidivu, negativní nález však lokální recidivu nevyklučuje.

Scintigrafie skeletu

Scintigrafie skeletu se neprovádí rutinně, lze ji doporučit obvykle při hodnotách PSA > 20 ng/ml a u symptomatických pacientů s kostními bolestmi a elevací PSA i bez elevace.

CT a NMR

CT a NMR se neprovádí rutinně, lze je použít v případě, že u pacienta s biochemickou recidivou přispějí k rozhodnutí o způsobu další léčby. Zobrazovací vyšetření může ozřejmit metastázy.

Léčba po selhání primární léčby s kurativním záměrem

Pacienti s předpokladem lokální recidivy po radikální prostatektomii mohou být kandidáty salvage radioterapie. Radioterapie by se měla aplikovat dříve, než dosáhne hladina PSA hodnoty 0,5 ng/ml. Při pooperačním monitorování PSA pomocí ultrasenzitivního testu lze indikovat salvage radioterapii už při hodnotách PSA < 0,2 ng/ml. Při zvažování salvage radioterapie je třeba vzít v úvahu i dlouhodobá rizika radioterapie, jako je hemoragická výtita, proktitida či sekundární malignity.

Lokální recidiva po radioterapii může být u pečlivě vybraných pacientů léčena salvage radikální prostatektomií. Šanci na úspěch mohou mít pacienti po nízkodávkové radioterapii pro karcinom z biopsie Gleasonova skóre ≤ 7, s PSA < 10 ng/ml a PSA-DT > 12 měsíců. Operace je spojena s vyšším rizikem pooperačních komplikací, jako je inkontinence a erektilní dysfunkce. U ostatních pacientů je třeba zvážit načasování systémové léčby.

Pacienti s biochemickou recidivou předpokladem generalizace nebo pacienti s prokázanou generalizací se léčí systémově, léčba může být časná nebo odložená.

SEKCE XI. – KARCINOM PROSTATY II

pátek 14. ledna 2011 (16.00–19.00)

**AKTUÁLNÍ POSTAVENÍ HORMONÁLNÍ
LÉČBY KARCINOMU PROSTATY**
CURRENT ROLE OF HORMONE THERAPY
OF PROSTATE CANCER

Dvořáček J.

Urologická klinika a I. LF UK VFN, Praha

Summary

Hormone therapy – androgen deprivation – is still considered as a standard in metastatic prostate cancer to palliate symptoms and to reduce associate risks, in metastatic asymptomatic patients to defer progression, in lymph node-positive patients to prolong progression-free survival. For asymptomatic patient with locally or regionally advanced prostate carcinoma (PCa) treated by radiotherapy there are evidence that concomitant and/or adjuvant hormone therapy provides longer progression-free and/or overall survival. Actually using of the hormone therapy has moved to the younger men with a longer life expectation. Hormone therapy is associated with series of side effects, especially when it is used by younger patients for a very long period. Cardiovascular complications and osteoporosis are most devious adverse effects of the hormone therapy. For clinicians is very important to anticipate these side effects and to prevent and minimize them in order to maintain quality of life in prostate cancer survivors.

Počátky hormonální léčba (HL) karcinomu prostaty (KP), která je také označována jako androgenní deprivace (AD), sahají až do roku 1840, kdy Hunter zjistil postkastrační atrofii prostatických epiteliálních buněk. Tento poznatek, který vlastně odhalil androgenní závislost (závislost) prostatických epitelií, upadl na dlouhou dobu v zapomnění. Až v roce 1941 přišli Huggins a Hodges s myšlenkou, že i buňky KP jsou závislé na přítomnosti pohlavních hormonů, a jsou tedy androgen-dependentní. Zmíněný předpoklad potvrdili na laboratorních zvířatech a následně i v klinické praxi, když nemocné s generalizovaných KP podrobili oboustranné orchiektomii (OE) anebo jim podávali estrogény. Tak dosáhli ústupu kostních bolestí i poklesu sérové alkalické fosfatázy. Huggins byl za tento objev poctěn v roce 1968 Nobelovou cenou. V roce 1935 byl izolován testosteron (T) a potvrzen jako hlavní mitogen prostaty. Později se ukázalo, že T je v prostatické buňce konvertován enzymem 5- α reduktázou na 10 \times účinnější dihydro-testosteron (DHT) a že 85% androgenů je produkováno ve varlatech, zbytek pochází z kůry nadledvin. Primární androgenní závislost má asi 95% adenokarcinomů prostaty a ta má jen dočasné trvání. Medián intervalu do progresu u KP (M+) je 12–18 měsíců a medián přežívání 24–36 měsíců. AD lze realizovat jednak chirurgickou, nebo medikamentózní kastrací, jejímž cílem je potlačení produkce hladiny sérového

T na tzv. kastrální hodnotu, anebo blokádu vazby androgenu na androgenní receptor v prostatické buňce (antiandrogeny).

Androgenní deprivace je i nadále, i přes svůj palia- tivní efekt, základem systémové léčby KP. Záhy po jejím zavedení do klinické praxe se prokázala toxicita estrogenní léčby (kardiotoxicita, trombembolické komplikace), což vedlo k jejímu vypuštění z terapie první řady. Díky tomu opanovala AD na dlouhou dobu bilaterální OE. V roce 1971 Andrew Shally nejprve izoloval LHRH hormon, který indukuje sekreci LH (luteinizačního hormonu) a FSH (folikuly stimulačního hormonu). LH je hlavním stimulem pro testikulární Leydigovy buňky, producenty T. Shally se zasloužil i o přípravu LHRH analoga (LHRH-A). LHRH-A se stala a je stále nejpoužívanějším způsobem HL KP. Další inovace AD přišla v devadesátých letech 20. století příchodem antiandrogenů (AA), jimž v současné době vévodí bicalutamid. Posledním příspěvkem do palety léčebných prostředků AD se staly v roce 2009 LHRH antagonisté.

Chirurgická bilaterální orchiektomie je historicky zlatým standardem HL KP. Kastrální hodnoty T je dosažen OE za 3 hodiny. U 70–80% nemocných vede ke zmírnění obtíží. Ústup bolesti má 80–90% nemocných. Vedlejší účinky zahrnují návaly horka, ztrátu libida a u 50–75% potentních mužů erektilní dysfunkci.

LHRH analoga jsou synteticky připravené preparáty s mnohonásobně vyšším účinkem (100 \times) než vlastní LHRH hormon. Záměnou glycinu v pozici 6 se liší jednotlivá generika tohoto léku. Jejich velkou nevýhodou je počáteční vzplanutí hladiny T a s ním spojené zhoršení obtíží, tzv. flare-up fenomén. Je vyvolán excesivní stimulací adenohipofýzy k produkci LH, která předchází vyčerpání příslušných receptorů a navození tzv. **down-regulation**. Flare-up fenoménu lze předejít současných podáním AA v délce asi 3–4 týdnů. Kastrální hodnoty T je aplikaci LHRH-A dosaženo za 2–4 týdny. Po reinjekcích se objevují **mini-flare-ups**, jejichž význam není zatím prozkoumán. Během aplikace LHRH-A se musí pravidelně kontrolovat T, jehož hladina může značně kolísat, a tím nenaplnovat záměr léčby. Po delším podávání LHRH-A se může objevit tzv. **breakthrough escape** (alergická reakce anebo snižující se senzitivita), což v podstatě znamená ztrátu účinku LHRH-A. Je nutné jej odlišit od androgenní independence, která znamená vzestup PSA při kastrálním T, zatímco při breakthrough escape je rovněž vzestup PSA, ale při nekastračním T. Výsledky léčby LHRH-A a OE jsou ekvivalentní.

LHRH antagonisté (LHRH-Ant.) jsou synteticky připravené deriváty LHRH-A. Vedou k přímému zablokování LHRH receptorů v hypofýze, Blokáda nastupuje postupně a je závislá na velikosti dávky. Jejich použití nedoprovází flare-up reakce. Snižují také v nádorových buňkách růstově-stimulační efekt EGF a IGF-II (růstové faktory), potlačením jejich produkce.

Antiandrogeny jsou antagonisté androgenních receptorů. Jejich velkou výhodou je per orální podávání. Nesteroidní AA zvyšují hladinu LH a FSH a mírně i T. Nesteroidní AA **cyproteron acetát** má současně i progesteronový efekt. Blokáda androgenních receptorů AA není 100%. Největší oblibě se těší bicalutamid, který se podává 1× denně, méně snižuje libido i výkonnost. Nevýhodou jsou návaly ve 40–50%, reverzibilní gynekomastie v 36–47% a bolesti prsou v 39%. Cyproteron acetát se pro svoji progestační aktivitu používá v léčbě návalů horka. **Hormonálně naivní KP** (nebyla u něj doposud použita HL) je podroben **primární hormonální léčbě**, která zahrnuje některou z forem kastrace anebo podání AA. Kombinace obou základních způsobů primární léčby se nazývá **maximální androgenní blokáda**. Její jednoznačný přínos nebyl zatím žádnou ERM studií prokázán. V experimentu je také zkoušená tzv. minimální androgenní blokáda, která spočívá v podávání inhibitorů 5- α reduktázy. **Intermitentní HL**, jejímž cílem je oddálení selhání primární HL, znamená střídání fází podávání a vysazení HL. Zatím stále nejsou ustáleny indikace a způsob jejího provedení.

Jak již bylo uvedeno, dochází po určité době aplikace primární AD k opětovnému vzestupu PSA. Při medikamentózní kastraci je nutné zkontrolovat hladinu sérového T, zda je na kastrační hodnotě. Po neúspěchu primární AD jsou dalším stupněm HL tzv. **hormonální manipulace (HM)**, mají rovněž dočasný efekt a existují KP, kde jsou bez efektu. KP se dostává do stadia **kastračně refrakterního**. Kastračně refrakterní KP je následně definován: opakovaně 3× zvýšeným PSA nad prahovou hodnotu, kastrační hladinou T, vyčerpáním hormonálních manipulací (odstup minimálně 4 týdny od vysazení AA) a RTG progresí.

Výzkumy z posledních let ukázaly, že i u nemocných s kastračně refrakterním KP je v nádorových buňkách zvýšená hladina androgenů a zvýšená exprese enzymů klíčových pro jejich syntézu. Předpokládá se, že u některých nádorových buněk přetrvává senzitivita na non-gonadální androgeny, a proto se léčebné úsilí v této fázi koncentruje na potlačení adrenálních androgenů, tzv. **sekundární hormonální léčbou**.

Vedlejší účinky HL. Rozšířením indikačního spektra hormonální léčby i na časnější stadia (na mladší jedince) a také neustálým prodlužováním délky lidského života se akcentoval problém nežádoucích účinků HL. Morbidita HL narůstá s délkou léčby. Souhrnně je označujeme jako **syndrom androgenní deprivace** a dělíme je na následky okamžité a následné. Pokles kostní denzity vede po 12měsíční AD ke zvýšenému výskytu fraktur (krčku kosti stehenní a obratlů). Po 5 letech AD má kolem 20% pacientů frakturu. Z tohoto pohledu je velmi důležitá prevence a monitorování nežádoucích účinků syndromu androgenní deprivace.

STANOVENÍ PROGNÓZY PACIENTŮ PO PRIMÁRNÍ LÉČBĚ KARCINOMU PROSTATY

ASSESSMENT OF PROGNOSIS IN PATIENTS AFTER PRIMARY TREATMENT OF PROSTATE CANCER

Veselý Š.

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Summary

Several predictive models aid in assessing risk of disease progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. Based on this stratification some secondary treatment options may be suggested. However, contemporary predictive tools accuracy is far from perfect. Different predictive tools together with multivariable assessment schemes using clinical-pathological correlates of prostate cancer in conjunction with biochemical data have been reviewed.

Radikální prostatektomie je v současnosti nejběžnějším způsobem léčby klinicky lokalizovaného karcinomu prostaty. Nejcitlivější metodou sledování pooperační progresy onemocnění je pak periodické testování sérové hladiny prostatického specifického antigenu (PSA). Bylo prokázáno, že pooperační elevace PSA na určitou hodnotu (tzv. biochemická recidiva) je indikátorem recidivy onemocnění a předchází vzniku metastatické progresy karcinomu prostaty. Až 40% pacientů po radikální prostatektomii během svého života dosáhne biochemické recidivy. Pro tyto pacienty s vysokým rizikem recidivy onemocnění je v současnosti navrhováno několik adjuvantních terapeutických režimů včetně doživotní hormonální léčby. Problém však představuje neschopnost přesné identifikace těchto rizikových pacientů.

Zda se jedná o recidivu lokální, tedy ohraničenou na oblast malé pánve nebo recidivu systémovou, se zásadně odráží na možnostech volby vhodné adjuvantní terapie. Lokální recidiva má šanci na kurativní léčbu při použití cílené radioterapie, kdežto pacienti s podezřením na systémovou recidivu mohou profitovat z hormonální terapie. Možnosti přesného stanovení typu recidivy jsou však omezené. Morfologická detekce recidivy pomocí ultrazvuku, kostní scintigrafie nebo biopsie z anastomózy přichází často v době, kdy již došlo k diseminaci nádorových buněk. Proto by definice selhání primární léčby měla být postavená na dosud nejpřesnějším indikátoru nádorové progresy, čímž je pooperační elevace PSA a dosažení arbitrární hodnoty biochemické recidivy. V tomto stadiu selhání primární léčby nám pak teoreticky zůstává možnost rozhodnutí o typu adjuvantní terapie.

Řada studií potvrdila, že patologický grading představuje nejpřesnější ukazatel k předpovědi dlouhodobého přežití bez biochemické nebo klinické

recidivy karcinomu prostaty. Klinicko-patologické charakteristiky karcinomu jako patologický stage, Gleasonovo skóre, stav chirurgických okrajů, předoperační hladina PSA, infiltrace semenných váčků nebo spádových lymfatických uzlin pomáhá stratifikovat pacienty do jednotlivých skupin dle rizika progresu základního onemocnění po radikální chirurgické léčbě. Takové stanovení rizika však musí brát v úvahu také variabilitu chování karcinomu prostaty. Multirozměrové predikční modely pracují jak s patologicko-klinickými parametry, tak i s biochemickými parametry. Současné možnosti matematické předpovědi rizika progresu karcinomu zahrnuje převodní tabulky, klasifikační stupně, regresní analýzy, predikční modely v podobě nomogramů a v neposlední řadě umělé neuronové sítě.

Navzdory metodologickým odlišnostem lze jednotlivé modely vzájemně porovnat pomocí několika parametrů přesnosti a především výsledku externí validace. Zásadní vlastností predikčního modelu je pak aplikovatelnost v běžné urologické praxi. Skladba současné populace pacientů po radikální prostatektomii a pacientů, na kterých byl vlastní predikční model vytvořen nebo na kterých proběhla externí validace, se může zásadně lišit, což se může negativně promítnout v přesnosti předpovědi. Ve snaze zvýšit přesnost předpovědi progresu onemocnění se nadále pátrá po dalších spolehlivých parametrech vhodných pro dosažení do predikčních modelů. Některé biomarkery jako lidský kallikrein2, interleukin-6, TGF- β 1, ale také nové genové markery již v experimentálních studiích potvrdily schopnost zlepšit přesnost prediktivních modelů. Limitujícím faktorem u těchto parametrů však může být dostupnost a ekonomická náročnost analýzy. Výsledky studie z našeho pracoviště poukazují na významné predikční schopnosti parametrů stanovených pooperačně běžně dostupným ultrasenzitivním PSA testem.

Závěr

V budoucnu by měl být kladen důraz hlavně na zlepšení přístupnosti predikčních modelů cestou internetové sítě. Správný se zdá také směr vedoucí ke slučování jednotlivých modelů tak, aby bylo možné použít model i v případech, že nedisponujeme všemi příslušnými predikčními parametry a zároveň by také bylo možné předpovídat více cílových událostí. Ideální je pak představa inkorporace prediktivního modelu přímo do elektronické zdravotní dokumentace s automatickou kalkulací pacientova rizika progresu nádorového onemocnění.

PROBLEMATIKA UZLINOVÉHO POSTIŽENÍ U KARCINOMU PROSTATY DILEMMAS IN LYMPH NODE INVOLVEMENT IN PROSTATE CANCER

Belej K.

Urologické oddělení ÚVN Praha

Summary

In current prostate cancer studies downward stage and incidence of lymph nodes involvement can be seen. Computed tomography and magnetic resonance imaging alone are not accurate for detecting nodal metastases, but new modalities as magnetic resonance lymphography have great apparent potential. Until these become available in everyday practice, pelvic lymph node dissection remains the modality of choice for detecting lymph node metastasis. Unresolved contemporary issues mainly include identifying the optimal candidate and selecting the appropriate surgical template.

Patofyziologie postižení uzlin

Odvodné mízní cévy z prostaty směřují třemi směry: z kraniální části prostaty probíhají ascendentně do nodi lymphatici iliaci externi, z laterálních částí do nodi lymphatici iliaci interni – především do nodi lymphatici obturatorii a ze zadních a kaudálních částí dozadu za konečník do nodi lymphatici sacrales (1). Podle platné TNM klasifikace jsou regionální mízní uzliny v malé pánvi, což jsou v podstatě pánevní uzliny pod bifurkací aa. iliaca communes. Lateralita neovlivňuje N klasifikaci. Postižení uzlin mimo tuto oblast znamená vzdálené metastázy a označuje se jako M1a. Incidence postižení uzlin u nemocných s předpokládaným lokalizovaným karcinomem prostaty se díky zavedení PSA a včasnému záchytu snížila z 20–40 % v osmdesátých letech 20. století na několik procent. Nižší incidence je významná z epidemiologického hlediska, ale nemění prognózu jednotlivých pacientů a nález pozitivních lymfatických uzlin znamená nepříznivou prognózu.

Diagnostika

Pátrání po postižení uzlin u nemocných s karcinomem prostaty se řídí pravděpodobností jejich výskytu. K odhadu rizika postižení uzlin bylo vytvořeno několik nomogramů, ale žádný z nich neumožňuje jednoznačnou indikaci vyšetření. Zobrazovací metody (CT, MR) mají nízkou senzitivitu díky neschopnosti detekce metastáz v uzlinách normální velikosti (2). Obecně se provádí v rámci stagingu u pacientů s lokálně pokročilým onemocněním bez průkazu vzdálených metastáz. Jejich použití může být opodstatněné i u pacientů s klinicky lokalizovaným karcinomem a vysokým rizikem skrytých metastáz v lymfatických uzlinách (T klasifikace \geq T3, Gleasonovo skóre \geq 7 nebo PSA \geq 10 ng/ml), protože specifická pozitivního nálezu CT a MR převyšuje 90 %. Pozitivita vylučuje operační řešení

primárního nádoru a pacienti s uzlinovými metastázami mohou být ušetřeni operační lymfadenektomie. Zatím nepřesnější metodou je magnetickou rezonancí a lymfotropními superparamagnetickými nanočásticemi (3). I přes nadějně výsledky si metoda zatím nenašla větší použití.

Standardní metodou diagnostiky je lymfadenektomie. Navzdory rozsáhlým diskusím o jejím možném kurativním účinku zůstává tento výkon jen diagnostickou metodou (4). Slouží k odhalení jinak nezjistitelných metastatických ložisek a indikaci adjuvantní léčby u pacientů s pozitivním nálezem. Na uvedeném faktu nic nezměnilo ani zvětšení rozsahu běžné lymfadenektomie na tzv. rozšířenou operaci. Standardní lymfadenektomie znamená odstranění lymfatické tkáně v prostoru ohraničeném ventrálně vena iliaca externa, laterálně musculus obturatorius internus, močovým měchýřem mediálně, dorzálně nervus obturatorius, vstupem do canalis femoralis distálně a proximálně vena iliaca interna, tzn. ve fossa obturatoria. Rozšířená označuje uvedený výkon doplněný o tkáň kolem vena iliaca externa a interna k bifurkaci arteria iliaca communis. Dle dosavadních zkušeností přináší rozšíření operace zvýšení incidence pozitivních uzlin a zpřesnění stagingu, ale i více komplikací (5).

Díky vysokému výskytu komplikací u lymfadenektomie jsou hledány další možnosti diagnostiky. Před několika lety byla u karcinomu prostaty zavedena metoda radioizotopové detekce sentinelových uzlin. Radioizotop se aplikuje transrektálně pod sonografickou kontrolou do každého laloku prostaty v oblasti periferní zóny, jelikož z každého laloku odtéká míza homolaterálním směrem a přechodná a periferní zóna mají stejnou oblast lymfatické drenáže. Při pozitivním nálezu se odstraní uzliny v identifikované oblasti a vyšetří se peroperačně. Negativní histologický nález znamená díky vysoké senzitivě ukončení operace, protože lze s velkou pravděpodobností vyloučit postižení dalších uzlin. Pokud se karcinom prokáže, nebo nelze najít žádnou sentinelovou uzlinu nebo oblast, musí se odstranit všechny uzliny, jelikož hrozí jejich postižení, které nemusí být prokazatelné pomocí scintigrafie. I přes slibné výsledky neexistuje v současnosti standardizace metody a je nutné provést randomizované studie, aby bylo možné definitivně zhodnotit její význam v diagnostice uzlinového postižení u karcinomu prostaty (6).

Závěr

Z dostupných údajů vyplývá, že je známá lokalizace progresu karcinomu prostaty do lymfatických uzlin a v poslední době se významně zpřesnila diagnostika a hodnocení pooperační prognózy. Do budoucna je potřeba upřesnit indikace vyšetření a stanovení předoperační prognózy spolu se stanovením rozsahu lymfadenektomie. Neméně důležité je optimalizace kombinované léčby, a tím další zlepšení přežívání pacientů s karcinomem prostaty a postižením uzlin.

Literatura

1. **Páč L.** Lymfatická drenáž prostaty. Urol listy 2006; 4: 10–12.
2. **Akin O, Hricak H.** Imaging of prostate cancer. Radiol Clin North Am 2007; 45(1): 207–222.
3. **Datta K, Muders M, Zhang H, Tindall DJ.** Mechanism of lymph node metastasis in prostate cancer. Future Oncol 2010; 6(5): 823–836.
4. **Palapattu GS, Singer EA, Messing EM.** Controversies surrounding lymph node dissection for prostate cancer. Urol Clin North Am 2010; 37(1): 57–65.
5. **Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R.** Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. J Urol 2002; 167 (4): 1681–1686.
6. **Briganti A, Blute ML, Eastham JH, et al.** Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. Eur Urol 2009; 55(2): 261–270.

ROLE CHEMOTERAPIE V LÉČBĚ KARCINOMU PROSTATY CYTOTOXIC THERAPY OF CASTRATION REFRACTORY PROSTATE CANCER

Čapoun O.

Urologická klinika I. LF UK a VFN, Praha

Summary

The aim of the cytotoxic therapy of castration refractory prostate cancer is to prolong the overall survival, prevent the skeletal related events, improve the patient's quality of life and reduce pain. Docetaxel based chemotherapy is currently the standard of care in this setting. Due to the complexity of the disease and overall unfavourable results of the published series, new methods of treatment are now extensively under investigation. Patients are encouraged to participate in clinical trials, if these are available.

Kastračně refrakterní karcinom prostaty (CRPC) je závažné onemocnění s průměrným přežitím pacientů 9–24 měsíců podle jednotlivých stadií. Léčba CRPC zahrnuje přerušení podávání antiandrogenů (antiandrogen withdrawal), sekundární hormonální manipulaci, systémovou aplikaci kortikosteroidů, radioizotopů a bisfosfonátů, nové léky ovlivňující androgenní receptor, imunoterapie, cílené biologické preparáty a podání cytotoxických látek v různých režimech. V současnosti je jedinou indikací k podání chemoterapie CRPC s detekovatelným metastatickým postižením, léčba ostatních stadií CRPC je předmětem klinických studií. Efekt léčby se hodnotí jednak poklesem hladiny prostatického specifického antigenu (PSA), snížením rozsahu metastatického postižení dle platných kritérií a zlepšením symptomů.

Historicky byl za první standardní cytostatikum považován estramustin, byl s částečným antiandrogenním efektem. V dalším režimu se uplatnil mitoxantron s prednisonem (1), proti kterým byly postaveny dvě velké randomizované studie s docetaxelem, TAX 327 (2) a SWOG 99-16 (3). Mitoxantron je látka poškozující buněčnou DNA, zatímco docetaxel působí na strukturu mikrotubulů. Přínos docetaxelu spočívá v prodloužení celkového přežití pacientů o 2,4 měsíce (recentní analýza ohlásila benefit 2,9 měsíce), dále signifikantně vyšší pokles PSA, zlepšení kvality života a zmírnění bolesti. Docetaxel v režimu 75 mg/m² po třech týdnech s perorálním prednisonem je tak v současnosti považován za standardní cytotoxickou léčbu první linie u CRPC. Na základě publikovaných prací byly stanoveny nepříznivé prognostické faktory snížené odpovědi na léčbu docetaxelem: viscerální metastázy, hemoglobin < 130 g/l, progresse kostních metastáz a předchozí podání estramustinu. Věk samotný není kontraindikací podání docetaxelu. Střední doba progresse onemocnění po zahájení léčby docetaxelem se odhaduje na 6–8 měsíců, další oblast

výzkumu tedy zahrnuje léčebné postupy po selhání první linie chemoterapie.

Za de facto druhou linii je nyní považován mitoxantron, ačkoliv v randomizovaných studiích se doba do progresse pohybuje mezi 1,1–2,3 měsíci, pokles PSA nastal maximálně u 20% pacientů a celkové přežití dosáhlo 9,8 měsíců (4). U pečlivě vybraných jedinců po první linii docetaxelu může zopakování tohoto režimu přinést odpověď až v 25% případů s celkovým přežitím mezi 13–20 měsíců. Dalším zkoumaným režimem byl docetaxel s thalidomidem, efekt kombinace nebyl statisticky významný, nehledě na extrémně vysoké procento tromboembolických příhod. Současně s podáním docetaxelu jsou v řadě klinických studií fáze III také testovány nové molekuly jako bevacizumab, dasatinib nebo sunitib. Nedávná metaanalýza také připomněla úlohu estramustinu, když potvrdila přínos na celkovém přežití v kombinaci s jinými cytostatiky. Desítky dalších preparátů jsou v současnosti sledovány v klinických studiích, z cytotoxických látek například cyklofosfamid, etoposid, deriváty platiny a další.

V roce 2010 byla publikována práce skupiny TROPIC studující nový lék z řady taxanů, cabazitaxel (5). Po selhání docetaxelu bylo 755 pacientů randomizováno k léčbě mitoxantronem nebo cabazitaxelem, přičemž delší celkové přežití bylo zaznamenáno ve skupině s cabazitaxelem (15,1 proti 12,7 měsíců). Střední doba do progresse byla 2,8 vs. 1,4 měsíců, febrilní neutropenie jako závažná komplikace nastala v 8% případů. Přínos léčby, byť se zdá být okrajový, je v dnešní době natolik převratný, že cabazitaxel je již zahrnut v doporučení EAU pro rok 2010 jako metoda volby ve druhé linii chemoterapie pro CRPC.

Kastračně refrakterní karcinom prostaty vyžaduje multidisciplinární přístup zahrnující urology, onkology, radiační onkology, algesiologie a odbornosti rehabilitační a následné péče. Každý pacient by měl obdržet standardní a komplexní léčbu, v ideálním případě se účastnit klinické studie zkoumající nové možnosti léčby tohoto závažného onemocnění.

Literatura

1. **Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al.** Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14(6): 1756–1764.
2. **Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al.** Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–1512.
3. **Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al.** Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513–1520.

4. Hotte SJ, Saad F. Current management of castration-resistant prostate cancer. *Curr Oncol* 2010; 17(Suppl 2): S72–S79.
5. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010 Oct 2;376(9747): 1147–1154.

CÍLENÁ LÉČBA KASTRAČNĚ REZISTENTNÍHO KARCINOMU PROSTATY

TARGETED THERAPY FOR CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

Pavlík I.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Summary

Advanced prostate cancer is heterogeneous disease, and treatment decisions are complex. Although the development of effective chemotherapy regimen for castration-resistant prostate cancer has led to significant improvements in overall survival, prognosis remain poor, and better treatment options are needed. Research in this area is focusing on novel drugs targeting specific pathways involved in cell proliferation, angiogenesis or apoptosis either as single agents or in combination with cytotoxic drugs. Also therapeutic vaccines and treatment with immunomodulatory antibodies have been pursued.

Léčba pokročilého karcinomu prostaty (KP) je založená na chirurgické nebo chemické kastraci. Navzdory ní však většina pacientů během několika let progreduje do kastrálně rezistentního stadia a možnosti dalšího ovlivnění vývoje tohoto onemocnění zůstávají stále velmi omezené. Malý benefit v prodloužení přežití byl prokázán pouze u docetaxelu v roce 2004, kdy byly publikovány výsledky dvou randomizovaných studií SWOG 9916 a TAX 327 demonstrující redukci rizika úmrtí o 20–24 % během 3 let ve srovnání s terapií založenou na mitoxantronu. V kombinaci s prednisonem se tak docetaxel stal standardní léčbou kastrálně rezistentního karcinomu prostaty (KRKP). Léčba druhé linie však zatím nebyla stanovena a doposud zůstává omezena na ovlivňování symptomů nebo oddálení komplikací.

V posledním desetiletí bylo dosaženo určitého pokroku v souvislosti s odhalením zásadního vlivu signální dráhy PI3K-Akt-mTOR ve vývoji a progresi karcinomu prostaty. Tato dráha může být aktivována různými mechanismy, mezi něž patří nedostatečná exprese tumor supresorového genu s fosfatázovou aktivitou PTEN, aktivita receptorů VEGFR, IGF-1R, AR, ETaR. Rozpoznání molekulárního mechanismu rezistence dává široké možnosti cílené terapie. Ve fázi II a III je nyní klinicky testována řada léků s účinkem na androgenní receptor (AR), angiogenezi, apoptózu, proliferaci a imunomodulaci.

Nová hormonální terapie

U KRKP byla pozorována zvýšená exprese androgenních receptorů, ačkoliv standardní antiandrogenní léčba se stala neúčinnou. To vedlo k vývoji mnohem účinnějších inhibitorů AR, jako jsou *MDV3100* (Medivation) a *RD 162*, jejichž testování přineslo slibné výsledky. Alternativní strategií je inhibice bio-

syntézy testosteronu prostřednictvím blokády cytochromu P17, kde byla prokázána účinnost u Abirateron acetátu ve studii fáze II u metastatického docetaxel-refrakterního karcinomu prostaty.

Inhibitory angiogeneze

V procesu nádorové progresi metastatického rozsevu hraje angiogeneze a lymfangiogeneze klíčovou roli. Mikrovaskulární denzita a hladina plazmatického vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) představují u KP významnou prognostickou hodnotu. Bylo testováno několik tříd látek s antiangiogenním účinkem, jako jsou anti-VEGF protilátky (bevacizumab), VEGF Trap, aflibercept, inhibitory VEGFR tyrosin kináz (sorafenib, sunitinib), thalidimid a jeho deriváty. U metastatického KRKP byl prokázán účinek bevacizumabu podávaného spolu s docataxelem a prednisonem, kdy byl zaznamenán pokles PSA > 50 % u 81 % pacientů s mediánem přežití 21 měsíců při dobré toleranci režimu. Podobný účinek v kombinaci s docetaxelem se ukázal u thalidomidu; pro další látky nejsou zatím dostupná data.

Látky s vlivem na kostní metabolismus. Cílem léčby je stabilizace kostní tkáně a prevence skeletálních komplikací spojených s metastatickým postižením. Vedle široce používaných bisfosfonátů, jako je kyselina zoledronová, se slibným jeví denosumab. Jde o lidskou monoklonální protilátku inhibující receptor RANK, který je klíčovým mediátorem osteoklastické formace. Bylo prokázáno zvýšení kostní denzity a signifikantní snížení četnosti nežádoucích kostních událostí. V klinickém testování jsou dvě orálně aplikovatelné a nadějně látky – antagonisté endotelinového A receptoru (ET-A) – atrasentan a ZD4054. Endothelin-1 má silné vazokonstrikční účinky a v kostních buňkách stimuluje mitogenezi v osteoblastech se podílí na formování kostní matrix. Vysoká exprese ET-1 a ET-A receptorů u KP může být spojená s růstem nádoru a rozvojem kostních metastáz a bolestí a ET-1 může ovlivňovat angiogenezi a apoptózu.

Látky indukující apoptózu

Významným inhibitorem apoptózy je clusterin, vykazující vysokou expresi u různých druhů malignit. Tento protein může podporovat přežívání nádorových buněk a vyvolat rezistenci k cytotoxickému efektu radioterapie, chemoterapie nebo hormonální léčby. To vedlo k vývoji *OGX-11* oligonukleotidu, který v klinickém testování fáze I prokázal schopnost snižovat expresi clusterinu v nádorových buňkách. Ve fázi II v kombinaci se standardním režimem docetaxelu s prednisonem byl signifikantně zlepšen medián přežití.

Inhibitory proteinů s tyrozinkinázovou aktivitou. Exprese receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) je u KP v přímém vztahu k progresi onemocnění a v přechodu v androgenní rezistenci. Ve studiích fáze II byla v monoterapii při akceptovatelné toxicitě prokázána účinnost gefitinibu i multikinázového inhibitoru sunitinibu.

Imunoterapie

Výzkum probíhá po dvou liniích – vakcinace a léčba imunomodulačnými protilátkami proti CTLA4, antigenu s regulačními schopnostmi na povrchu T-lymfocytů. Dobrá tolerance a signifikantní rozdíl v celkovém přežívání byl pozorován ve fázi III klinické studii (APC8015) s vakcínou Sipuleucel-T připravenou *in vitro* kultivací dendritických buněk s prostatickou kyselou fosfatázou. Studie s ipilimumabem, anti-CTLA4 monoklonální protilátkou, přinesla slibné výsledky zatím jen ve fázi I klinického testování.

FIREMNÍ SYMPOZIA PROGRAM

Neděle 9. ledna 2011

18.00–19.00 Satelitní sympozium (Pfizer)

Pondělí 10. ledna 2011

11.00–12.00 Satelitní sympozium (Ferring Pharmaceuticals)

Středa 12. ledna 2011

18.00–19.00 Satelitní sympozium (Zentiva)

Čtvrtek 13. ledna 2011

7.00–8.00 Pracovní snídane – Skeletální akademie I

11.00–12.00 Satelitní sympozium (Bayer)

18.00–19.00 Satelitní sympozium

Pátek 14. ledna 2011

11.00–12.00 Pracovní oběd – Skeletální akademie II

SYMPOZIUM FIRMY PFIZER

neděle 9. ledna 2011 (18.00–19.00)

**AGING (MUŽ A ŽENA) –
ZRALÍ PRO VŠECHNO?**

Sexuální aktivita je velmi důležitou součástí spokojeného a plnohodnotného partnerského života. Ovlivňuje kvalitu života do vysokého věku, kdy je významnou součástí vztahu a plní nejen reprodukční funkci. Podle mezinárodního výzkumu z roku 2002 je zřejmé, že 83 % mužů a 63 % žen považuje sexuální život za důležitý. Stejně množství dotazovaných ve věku 40–80 let udávalo, že je sexuálně aktivních. Zároveň shodně popírali, že staří lidé nemají o sex zájem.

Podle nové studie z roku 2010 se ale ukázalo, že muži mají o sex větší zájem než ženy – a s přibývajícím rokem se tento nepoměr ještě zvětšuje. Mezi 75 a 85 roky má zájem o sexuální život téměř 40 % mužů, zatímco ve stejném věku je sexuálně aktivních jen 17 % žen.

Sexuálně žijící muži a ženy také výrazně pozitivněji hodnotili svůj zdravotní stav a lze se také domnívat, že se aktivní sexuální život i v pozdějším věku může stát pomůckou pro odhad délky života, a tím například i pro projekty v oblasti veřejného zdraví. Hyperaktivní močový měchýř je jedním z nejčastějších syndromů postihujících celou populaci a jeho incidence stoupá s věkem. Podle epidemiologických studií je alespoň jeden symptom hyperaktivního močového měchýře přítomen u 16 % populace starší 40 let. Výskyt symptomů hyperaktivního močového měchýře je významně závislý na věku, největší incidence je pozorována v sedmém a osmém deceniu.

Patofyziologickým podkladem hyperaktivního močového měchýře je u většiny pacientů hyperaktivita detruzoru. Těsná souvislost mezi výskytem hyperaktivního močového měchýře způsobené hyperaktivitou detruzoru a stárnutím způsobila značný vědecký zájem a vedla k intenzivnímu výzkumu strukturálních a funkčních změn v dolních močových cestách během stárnutí. Strukturálním a funkčním změnám podléhá během stárnutí všechny základní komponenty močového měchýře: sliznice, podslizniční vazivo a svalovina včetně inervace a nervových zakončení. Jedná se především o morfologické změny ve smyslu postižení buněčných spojení a zvýšení mezibuněčného prostoru ve sliznici močových cest, zvýšení podílu kolagenního vaziva ve svalové vrstvě močového měchýře, snížení počtu nervových vláken v dolních močových cestách a změny na úrovni nervových receptorů. V důsledku morfologických změn dochází v dolních močových cestách k velmi komplexním změnám funkce jednotlivých funkčních jednotek, z nichž řada z nich může úzce souviset s rozvojem hyperaktivity detruzoru.

Budou prezentovány nejnovější výsledky výzkumu sexuálního chování. V dalších dvou blocích věnovaných zrání a stárnutí mužů a žen budou komentovány nové anatomické a fyziologické poznatky z oblasti nejen urogenitálního systému, které mají vliv na mikční a sexuální funkce u stárnoucích pacientů.

SKELETAL CARE ACADEMY, 1. BLOK VĚNOVANÝ CTIBL

čtvrtek 13. ledna 2011 (pracovní snídaně 7.00–8.00)

**ÚBYTEK KOSTI VLIVEM ADT (CTIBL)
A MOŽNOSTI JEHO LÉČBY****Koordinátor: T. Hanuš****VLIV ADT NA KOST, CTIBL A JEHO
EPIDEMIOLOGIE – VLASTNÍ ZKUŠENOSTI
ADT IMPACT ON BONE, CTIBL,
EPIDEMIOLOGY – OWN EXPERIENCE****Jarolím L.**

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Summary

Patients with prostate cancer develop decreased skeletal integrity (osteopenia) from evolving etiologic factors during the course of their disease. Low bone mineral density (BMD) is prevalent in hormone therapy-naive patients with prostate cancer, although the reasons for this correlation are unknown. In addition, androgen deprivation therapy (ADT), which is now being used to slow disease progression in patients with earlier stages of prostate cancer, can lead to severe decreases in BMD. Furthermore, long-term ADT has been associated with an increased risk of fractures, and in one analysis of patients who had received more than 6 months of ADT for prostate cancer, 6% of the patients developed bone fractures after a mean interval of 28 months since the start of their treatment.

Pacienti s karcinomem prostaty jsou ohroženi kostními komplikacemi. Nejedná se jen o kostní metastázy, nýbrž i o komplikace související s osteoporózou. Nízká denzita kostních minerálů se vyskytuje také u pacientů s karcinomem prostaty bez hormonální terapie. Kostní denzita bederní páteře u mužů bez hormonální léčby s lokálně pokročilým karcinomem prostaty, s postižením uzlin, s recidivujícím karcinomem a u mužů s karcinomem bez metastáz je nižší než u stejné věkové skupiny bez karcinomu prostaty. Androgenní deprivace zpomalující progresi onemocnění může vést k prudkému poklesu kostní denzity (1). Dlouhodobá androgenní deprivace se pojí se zvýšeným rizikem fraktur (2). Ve skupině 218 pacientů došlo k frakturám kostí po zhruba 28 měsících od zahájení léčby u 6% nemocných, kteří byli 6 měsíců léčeni androgenní deprivací (3, 4). Denzitometrické vyšetření se používá ke stanovení hustoty kostní tkáně a k určení množství minerálů v kostech. Díky denzitometrickému vyšetření lze odhadnout, jak velká jsou rizika zlomenin spojených s **osteoporózou**. Nejčastěji se používá metoda rentgenové absorpční fotometrie využívající energie dvou paprsků (DEXA – Dual X-ray absorptiometry). Při denzitometrii se používá velmi malé množství rentgenového záření o dvou energiích. Každá energie záření je při průniku vyšetřovanou oblastí jinak absorbována kostí, jinak tukem a sva-

lovinou. Naměřené hodnoty jsou pak zpracovány počítačem a dle rozdílů absorpce záření se stanoví obsah minerálů ve vyšetřované kosti. Úroveň kostní resorpce koreluje s kostními bolestmi a rizikem skeletálních komplikací. Je proto při řešení skeletální morbidit u pacientů s karcinomem prostaty důležité obnovit homeostázu metabolismu kosti potlačením nadbytečné osteolýzy.

Orchiektomie a dlouhodobá androgenní deprivace u pacientů s karcinomem prostaty působí signifikantní úbytek kostní hmoty a častější fraktury. Dokonce i během relativně krátkých (např. 6 měsíců) režimů androgenní deprivace jsou ve srovnání se stejně starými zdravými muži zvýšeny markery kostní resorpce o zhruba 40% (5). Dvanáctiměsíční léčba LHRH agonisty snížila ve studii Mittana kostní denzitu bederní páteře o 2,8% a femoru o 3,3% (6). Signifikantně stoupá riziko fraktur (7). Průměrný úbytek kostní hmoty je u mužů při androgenní deprivaci značně vyšší než během menopauzy. Je proto užitečné během hormonální léčby včetně orchiektomie sledovat kostní denzitu. Nesteroidní antiandrogeny, jako například bicalutamid, zvyšují hladinu testosteronu a estradiolu v séru, a nemusí proto být doprovázeny úbytkem kostní denzity (8, 9). Za fyziologických podmínek totiž estrogeny vzniklé přeměnou z androgenů stimulují vznik osteoprotegerinu, který vazbou na RANKL zabrání osteoklastogenezi a aktivaci zralých osteoklastů, a tedy převaze osteoresorpce nad osteoformací (10). Při snížené hladině estrogenů (ať už z jakéhokoliv důvodu, tedy i v důsledku androgenní blokády) naopak RANKL převáží, a tím i odbourávání kosti a výsledkem je osteoporóza.

Denzitometrii provádíme u nemocných, kteří jsou léčeni androgenní deprivací více než 1 rok, denzitometrickým přístrojem typu DXA LUNAR Prodigy. Nález osteopénié nebo osteoporózy je indikován k substituci kalcia a vitamínu D.

Literatura

1. **Michaelson MD, Marujo RM, Smith MR.** Contribution of androgen deprivation therapy to elevated osteoclast activity in men with metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2705–2708.
2. **Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS.** Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 154–164.
3. **Hatano T, Oishi Y, Furuta A, Iwamuro S, Tashiro K.** Incidence of bone fracture in patients receiving luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer. *BJU Int* 2000; 86: 449–452.
4. **Daniell HW.** Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol* 1997; 157: 439–444.
5. **Diamond T, Campbell J, Bryant C, Lynch W.** The effect of combined androgen blockade on bone turnover and bone mineral densities

in men treated for prostate carcinoma: longitudinal evaluation and response to intermittent cyclic etidronate therapy. *Cancer* 1998; 83: 1561–1566.

6. **Mittan D, Lee S, Miller E, Perez RC, Basler JW, Bruder JM.** Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3656–3661.
7. **Smith MR, Lee WC, Brandman J, Wang Q, Botteman M, Pashos CL.** Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with non-metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7897–7903.
8. **Smith MR.** Osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Urology* 2002; 60(Suppl. 1): 79–85.
9. **Smith MR.** Diagnosis and management of treatment-related osteoporosis in men with prostate carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 789–795.
10. **William J, Boyle W, Simonet S, Lacey DL.** Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337–342.

RANK LIGAND, JEHO ROLE PŘI VZNIKU CTIBL A VÝZNAM JEHO INHIBICE

RANK LIGAND, ITS ROLE IN THE DEVELOPMENT OF CTIBL AND IMPORTANCE OF ITS INHIBITION

Študent V.

Urologická klinika LF UP a FN, Olomouc

Summary

Androgen deprivation therapy is standard first line therapy in prostate cancer patients. It is used for its proven anticancer efficacy, has however a negative impact on bone health. Osteoclasts are bone cells responsible for osteoresorption. Key mediator for their differentiation, maturation, activity and survival is the RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand) produced by osteoblasts. Osteoprotegerin is soluble receptor binding RANKL. Hormon ablation decreases estrogen level thus causing cancer treatment bone loss (CTIBL) by down regulation of protegerin production. Relative over-abundance of RANKL leads to decreased bone mineral density (BMD) which predisposes patients for pathological fractures. New therapeutic option use the mechanism of RANKL inhibition.

Úvod

Karcinom prostaty zaujímá celosvětově jedno z čelních míst v incidenci nádorových onemocnění u mužů (1). Česká republika není výjimkou – v incidenci zaujímá v Evropě 18. příčku a v mortalitě příčku 17. Mezi státy východní Evropy se ve statistikách řadí dokonce na přední pozici před Estonsko (2). Jak incidence, tak i mortalita karcinomu prostaty má v České republice neustále rostoucí trend: zatímco incidence karcinomu prostaty činila v roce 2007 celkem 5094 případů, predikce pro rok 2010 hovoří již o 6345 pacientech. V roce 2009 se očekávaný počet potenciálně léčených pacientů s touto diagnózou pohyboval kolem 4200 (3). Je tedy zřejmé, že ekonomická zátěž spojená s léčbou je i v naší republice značná. Androgenní deprivace, ať již ve smyslu oboustranné orchiektomie, anebo pomocí LHRH analog, je dnes u tohoto onemocnění standardem léčby. Má však nepříznivý dopad na kost: zvyšuje kostní resorpci a způsobuje úbytek kostní hmoty, což s sebou přináší mimo jiné zvýšené riziko fraktur. Toto riziko narůstá s dobou trvání androgenní blokády. Pokud toto možné riziko přehlídíme, mohou následně fraktury vést nejen k negativnímu dopadu na kvalitu života pacientů, ale též ke zkrácení přežití pacientů s karcinomem prostaty (4) a ke zvýšení ekonomické zátěže spojené s léčbou.

Role RANK ligandu v kostním metabolismu (4)
Pro udržení pevnosti kosti je nutné, aby po celý život probíhala remodelace kostní tkáně. V jejím průběhu je kost resorbována osteoklasty a následně působením osteoblastů nahrazena novou zdravou

tkání. Tímto způsobem je zajištěna oprava mikrofraktur, adaptace na zátěž a udržení homeostázy organismu díky minerálům uvolněným z resorbované kosti.

Základním principem terapie úbytku kostní hmoty jsou různé zásahy do metabolismu osteoklastů a osteoblastů, jedná se například o regulaci poklesu estrogenů (modulátory estrogenních receptorů), ovlivnění chemické cesty metabolismu kostních buněk (bisfosfonáty, které blokují metabolismus osteoklastů) nebo formu přímého ovlivnění buněk, ať stimulací, či inhibicí jejich aktivity (hormony kalcitonin, parathormon ...). Nejnovější léčebnou možností je pak zásah do regulací mezi buňkami, formou ovlivnění kostní remodelace. Už delší dobu je znám mechanismus, kdy osteoblasty produkují signální protein RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, česky „ligand receptoru aktivujícího nukleární faktor kappa B“), který po navázání na příslušný receptor RANK na povrchu osteoklastů a jejich prekurzorů spouští jejich diferenciaci a zvyšuje kostní resorpci.

Solubilní receptor osteoprotegerin se váže na výše zmíněný RANKL, čímž brání jeho vazbě na RANK, a tím i odbourávání kosti. Tento proces osteoresorpce a osteoformace je za fyziologických podmínek ve vzájemné rovnováze. Pro tuto rovnováhu je důležitý poměr mezi osteoprotegerinem na straně jedné a RANK ligandem na straně druhé. Pokud se rovnováha vychýlí ve prospěch RANK ligandu, dojde ke ztrátě kostní hmoty. Tento mechanismus je stejný pro vznik revmatoidní artritidy, postmenopauzální osteoporózy i pro úbytek kostní hmoty v důsledku hormonálně ablativní terapie (používané v léčbě karcinomu prostaty či karcinomu prsu). Za fyziologických podmínek je produkce osteoprotegerinu osteoblasty stimulována působením estrogenů, které vznikají přeměnou z androgenů. V důsledku androgen deprivace dochází k nedostatečnému uvolňování osteoprotegerinu. Následná relativní převaha RANK ligandu vede k akcelerované osteoresorpci a úbytku kostní hmoty, označovanému jako CTIBL (Cancer Treatment Induced Bone Loss).

Poznání tohoto mechanismu umožnilo využít v léčbě monoklonální protilátku, která imituje funkci endogenního osteoprotegerinu. Vazbou na receptor RANK brání osteoklastogenezi a následné osteoresorpci, a pomáhá tak ustavit rovnováhu mezi odbouráváním kosti a její novotvorbou fyziologickým způsobem.

Literatura

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P and Parkin D M, "GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide", IARC Cancer-Base No. 5, version 2.0. Lyon, France: IARC Press, Available at: <http://www.dep.iarc.fr/globocan/GLOBOframe.htm> Accessed November 16, 2004.
2. The GLOBOCAN 2002 Database.

3. Dušek L, Mužík J, Abrahámová J, Študent V, et al. Epidemiologie solidních nádorů v ČR podle dat Národního onkologického registru za období 1977–2007.

4. Smith MR, Egerdie B, Toriz NH, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med 2009 [Epub ahead of print]. doi:10.1056/NEJMoa0809003.

INHIBICE RANKL V LÉČBĚ CTIBL – KLINICKÁ DATA

INHIBITION OF RANKL IN THE TREATMENT OF CTIBL – CLINICAL DATA

Pavlík I.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Summary

The effects of denosumab, a fully human monoclonal antibody, in double-blind, multicenter study was investigated against receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, on bone mineral density and fractures in men receiving androgen-deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. At 24 months, bone mineral density of the lumbar spine had increased by 5.6% in the denosumab group as compared with a loss of 1.0% in the placebo group ($P < 0.001$); significant differences between the two groups were seen as early as 1 month and sustained through 36 months.

Denosumab therapy was also associated with significant increases in bone mineral density at the total hip, femoral neck, and distal third of the radius at all time points. Patients who received denosumab had a decreased incidence of new vertebral fractures at 36 months (1.5% vs. 3.9% with placebo) (relative risk, 0.38; 95% confidence interval, 0.19 to 0.78; $P = 0.006$).

Androgenní deprivace používaná v léčbě karcinomu prostaty má za následek úbytek kostní tkáně a zvýšené riziko fraktur. Stěžejní prací zveřejněnou v *The New England Journal of Medicine* v srpnu 2009 je sdělení autorů *Smith MR, Egerdie B, Toriz H* a dalších, v němž prezentují účinky denosumabu, plně humánní monoklonální protilátky proti receptor-aktivátoru nukleárnímu faktoru- κ B ligandu na kostní denzitu a incidenci fraktur u nemocných s non-metastatickým karcinomem prostaty.

V dvojité zaslepené multicentrické studii byl podáván denosumab v dávce 60 mg subkutánně v komparaci s placebem každých 6 měsíců (celkem 734 pacientů v každé skupině). Primárním cílem bylo zjistit procentuální změny kostní minerální denzity v oblasti lumbální páteře během 24 měsíců. Sekundárním cílem pak změny kostní denzity v krčku femuru a kyčle rovněž během 24 měsíců a změny ve všech třech lokalizacích během 36 měsíců a incidence nových zlomenin.

Během 24 měsíců se minerální denzita lumbální páteře zvýšila o 5,6% ve skupině denosumabu, zatímco ve skupině placeba klesla o 1,0%. ($P < 0,001$) Signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami byl patrný již během jednoho měsíce a přetrvával celých 36 měsíců. Léčba denosumabem byla také spojena se signifikantním zvýšením kostní minerální denzity kyčle, femuru a distální třetiny radia. Nemocní, kteří dostávali Denosumab, měli během 36 měsíců sníženou incidenci nových vertebrogenních frak-

tur (1,5% vs. 3,9% placebo) (relative risk, 0,38; 95% confidence interval, 0,19–0,78; $P = 0,006$).

U non-metastatického karcinomu prostaty s androgenní deprivací bylo podávání denosumabu spojeno se zvýšenou kostní minerální denzitou všech lokalizací a se snížením incidence vertebálních zlomenin.

Na základě této studie je denosumab od června 2010 registrován pro použití v uvedené indikaci (tj. CTIBL u karcinomu prostaty) jako zatím jediná léčba.

SYMPOZIUM FIRMY BAYER

čtvrtek 13. ledna 2011 (11.00–12.00)

**CYPROTERON ACETÁT (CPA) –
„ZAPOMENUTÝ LÉK“ NA KARCINOM
PROSTATY?**CYPROTERONE ACETATE – “FORGOTTEN
TREATMENT” OF PROSTATE CARCINOMA?**Dušek P.**

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Summary

Prostate cancer is the second leading cause of cancer – related death among men and is the most commonly diagnosed cancer in urology. Most prostate cancer related deaths are due to advance disease and the one of the treatment option is usage of steroid antiandrogen cyproterone acetate.

Jednou z cest vedoucí k potlačení proliferace hormonálně senzitivních buněk karcinomu prostaty je léčba antihormony – antiandrogeny. Mechanismem jejich účinku je blokáda androgen receptorové vazby, čímž bráníme působení androgenů v cílovém orgánu. K této blokáde dochází vazbou antiandrogenu kompetitivním způsobem na androgenní receptor. Existují dva druhy antiandrogenů – steroidní a nesteroidní. Steroidní antiandrogeny kromě vazby na androgenní receptor v cílových buňkách – díky svým progesteronovým vlastnostem – také snižují hladinu gonadotropinů, a tím i plazmatického testosteronu. V současné době se ze steroidních antiandrogenů v hormonální terapii karcinomu prostaty používá jen CPA. Během klinických studií bylo potvrzeno 70–90% snížení hladiny testosteronu v séru při jeho podávání. Terapeutická dávka pro léčbu hormonálně dependentního karcinomu prostaty u pacientů, kteří nejsou po kastraci, je při perorální aplikaci 200–300 mg denně rozdělená do dvou až tří jednotlivých dávek. U stavu po oboustranné orchiektomii využíváme jen jeho antiandrogenní účinek a dávka je potom 100–200 mg denně. Neexistují velké randomizované studie porovnávající monoterapii cyproteron acetátem s léčbou bilaterální orchiektomií nebo LHRH analogy. Přesto se předpokládá na základě studií srovnávajících jeho účinnost s estrogeny, že je shodná. Ze svých klinických zkušeností mohu potvrdit, že tento předpoklad je správný. Velmi dobré zkušenosti s ním mají ti, co jej využívají při intermitentní androgenní supresi, kde dnes vidím především jeho využití. Ve druhé linii u hormonálně dependentního karcinomu při progresi onemocnění dosahuje redukce bolesti z kostních metastáz a zlepšení celkového stavu po dobu 4–6 měsíců u 40–70 % léčených.

Cyproteron acetát je relativně bezpečný lék patřící do portfolia preparátů, které můžeme využít u všech stavů indikovaných k hormonální léčbě karcinomu prostaty.

**KOSTNÍ POSTIŽENÍ V UROONKOLOGII.
POSTAVENÍ KLODRONÁTU (BONEFOS®)
V LÉČBĚ KOSTNÍHO POSTIŽENÍ
V UROLOGICKÉ ONKOLOGII**SCELETAL INVOLVEMENT IN
UROONCOLOGY. POSITION OF
CLODRONATE (BONEFOS®) IN TREATMENT
OF BONE INVOLVEMENT IN UROLOGIC
ONCOLOGY**Matoušková M.**

Urocentrum Praha

Summary

Metastatic bone disease accompanies malignant tumors in urology with a high prevalence. Bisphosphonates are the choice of the treatment in the frame of complex oncology approaches. We present our experiences with fifteen years application of clodronate to patients with urologic malignancies.

Kostní metastatické postižení s vysokou incidencí provází pokročilá nádorová onemocnění v uroonkologii, především ZN prostaty, ale i ledvin a močového měchýře. Především pak karcinom prostaty dosahuje vysoké prevalence kostního postižení, která se pohybuje mezi 35–85%. V době diagnózy zastihneme kostní postižení v přibližně 20%, u části z nich se projeví komplikace kostní generalizace jako první příznak karcinomu prostaty.

Prevalence kostního postižení u solidních nádorů

primární nádor	
mnohočetný myelom	75–95 %
karcinom prsu	60–80 %
karcinom prostaty	35–85 %
karcinom štítné žlázy	20–60 %
karcinom močového měchýře	30–55 %
karcinom plic	30–40 %
renální karcinom	25–45 %

Rozsah metastatického postižení skeletu u karcinomu prostaty významně koreluje s přežitím. Současně má vliv na mobilitu a soběstačnost pacienta, a tím i zásadní dopad na kvalitu života. U části postižených dochází ke kostním komplikacím (SRE – skeletal related events), především patologickým zlomeninám a při postižení obratlů i míšním lézím. U karcinomu prostaty dosahuje riziko kostních komplikací 49% a riziko léze míšních až 8%, u renálního karcinomu je riziko kostních komplikací až 79%! Obvykle dominuje klinickému obrazu algický syndrom. Nález karcinomatózy kostní dřevě je spojen s myelosupresí a příslušnými změnami v periferním krevním obrazu. Hyperkalciemie, navozená osteolýzou, je vzácnou komplikací u urologických malignit.

Většina solidních nádorů při kostní generalizaci vytváří osteolytická ložiska. Výjimkou je karcinom prostaty, kde ve více než 90 % prokážeme osteoblastický charakter lézí, u malého procenta ložiska smíšená a pouze v 5 % osteolytické metastázy.

Na zdraví kostí u pacientů s karcinomem prostaty má kromě kostních metastáz ještě vliv protinádorová léčba, resp. jí navozený úbytek kosti (CTIBL). Obdobně jako u syndromu z nedostatku androgenů i dlouhodobá androgenní suprese vede k úbytku kostní hmoty a rozvoji osteoporózy. Chirurgická i farmakologická kastrace (LHRH analogy) navodí sekundární úbytek kostní hmoty a významně zvyšuje riziko kostních komplikací.

Současné možnosti ovlivnění algického syndromu u metastatického kostního postižení při karcinomu prostaty:

- režimová opatření včetně pohybové aktivity,
- farmakoterapie (kalcium, vitamin D, hormonální léčba, cytotoxická léčba, glukokortikoidy, kalcitonin, bisfosfonáty) včetně analgetické léčby (NSA, opiáty),
- radioterapie systémová (samarium, stroncium) nebo lokální,
- chirurgická léčba.

Perspektivně můžeme podávat přípravky zasahující do systému RANKL – osteoprotegerin.

Léčbu volby v současné době u pacientů s kostním postižením představují bisfosfonáty. Bisfosfonáty jsou syntetická analoga pyrofosfátu. V bisfosfonátu je uhlík vázán ke dvěma atomům fosforu, na zbylé dvě pozice se mohou vázat různé postranní řetězce. Vazba hydroxylové skupiny (OH) nebo aminoskupiny (NH₂) na uhlík zvyšuje afinitu bisfosfonátů k hydroxyapatitu, tedy ke kostnímu povrchu. Podle charakteru ligandu v postranním řetězci jsou bisfosfonáty rozděleny do dvou skupin – jednoduché bisfosfonáty (klodronát, etidronát) a bisfosfonáty obsahující dusík (pamidronát, ibadronát, zoledronát). Primárním účinkem všech bisfosfonátů je útlum kostní resorpce inhibicí aktivity, maturace a přežití osteoklastů, současně redukují osteoklasty mediovanou kostní resorpci. Ovlivňují pouze buňky dlouhodobě vystavené jejich zvýšené koncentraci, tedy především v místech aktivního kostního metabolismu.

Na pracovišti od roku 1995 pacientům s kostním postižením podáváme bisfosfonáty, obvykle spolu s Ca²⁺ a vitaminem D. Z bisfosfonátů podáváme klodronát, od roku 2003 zoledronát, nyní podle preference pacienta. Hodnotíme vlastní soubor pacientů s karcinomem prostaty a renálním karcinomem. Sledujeme klinický stav včetně QL, stupeň bolesti, laboratorní nálezy, především ALP a ICTP, hodnotíme compliance pacienta a vznik kostních komplikací (SRE). V současné době není jednoznačně určeno trvání optimální doby aplikace. Často je za mez pokládáno dvouleté podání, v individuálně zvažovaných případech je možné pro trvalé riziko kostní události v léčbě pokračovat i po dobu delší

než 2 roky. V našem souboru je medián doby aplikace je 22 měsíců <12;46>.

Analgetický efekt jsme zaznamenali u 75 % pacientů v rámci kombinované podpůrné léčby s možnou redukcí dávky analgetik bez rozdílu mezi typem podaného bisfosfonátu. Patologické zlomeniny jsme zaznamenali u šesti nemocných, u čtyř s postižením obratlů, u jednoho s rozvojem plegie. V laboratorních nálezech není hladina ALP signifikantně ovlivněna, hladina ICTP reaguje na aplikaci bisfosfonátů poklesem ($p < 0,05$) v případě dobré odpovědi. Hyperkalcémii jsme nezaznamenali.

Recentní práce z roku 2009 – studie PR04 a PR05 – dokládají, že pětileté přežití u pacientů s metastatickým karcinomem prostaty bylo 21 % u pacientů na placebo a 30 % u pacientů léčených klodronátem, zatímco desetileté přežití bylo 9 % u placebo a 17 % pacientů, léčených klodronátem (HR 0,77 – 95 % CI 0,6–0,98; $p = 0,032$).

Podávání bisfosfonátů je vždy součástí komplexního přístupu. Jejich aplikace prokazatelně snižuje riziko vertebrálních, non-vertebrálních i kombinovaných fraktur, snižuje nezbytnost analgetické radioterapie a riziko vzniku hyperkalcémie, oddaluje vznik i další kostní komplikace. U maligní osteolýzy není rozdíl mezi jednotlivými přípravky. Z hlediska snížení počtu SRE musí být léčba dlouhodobá (spíše léta), proto je smysluplné nasazovat bisfosfonáty nemocným s předpokládaným dlouhým přežitím. Pokud použijeme bisfosfonáty s předpokladem analgetické léčby nebo léčby hyperkalcémie, nutnost dlouhodobého podávání odpadá. Volba aplikační cesty bisfosfonátu se řídí preferencí pacienta.

**LÉČEBNÉ STRATEGIE METASTATICKÉHO
KARCINOMU LEDVINY ZALOŽENÉ
NA INDIVIDUÁLNÍM PŘÍSTUPU**
TREATMENT STRATEGY OF METASTATIC
RENAL CELL CARCINOMA BASED ON
INDIVIDUAL APPROACH

Prausová J.

Radioterapeuticko-onkologické oddělení
FN Motol, Praha

Summary

Last years have brought new opportunities in the treatment of the metastatic renal cell carcinoma. New preparations for the targeted treatment have been discovered, which significantly prolong the progression-free survival and the overall survival. Treatment importance gets higher by sequencing and treatment combinations. New clinical trials will be necessary for the creation of new treatment standards.

V posledních letech se v léčebném arzenálu generalizovaného karcinomu ledviny objevily nové možnosti. Nové léky přinesly i nová očekávání, ale je jednoznačné, že terapie není kauzální ani kurativní ani univerzální. Přesto nemocným přináší prodloužení života a zlepšení kvality života. Jen přibližně 25 % léčebných rozhodnutí u metastatického karcinomu ledviny je založeno na důkazech 1. stupně, ostatních 75 % je pouze empirické. Nemáme k dispozici komplexní schéma pro léčbu metastatického karcinomu ledviny.

Terapeutické možnosti vyplývají z mechanismu účinku jednotlivých preparátů biologické léčby, zasahují angiogenezi, růstové faktory, inhibují mTOR kinázu.

Do léčebného schématu stále patří i cytokiny. Recentní analýza 58 randomizovaných studií na 6880 pacientech, závěrem bylo konstatováno, že cytokiny mají velmi malou účinnost v léčbě, u IL-2 je CR do 6 %, léčba je špatně tolerována a je vhodná jen pro velmi malou skupinu nemocných, mladých, s dobrým PS, s dobrými orgánovými funkcemi a dobrou prognózou.

Cytokiny v podobě interferonu alfa-2a zůstávají součástí léčby metastatického karcinomu ledviny spolu s bevacizumabem.

Od prosince 2005 bylo schváleno v USA šest a v Evropě pět léčiv cílené terapie, což představuje velký průlom v biomedicíně posledních deseti let. Sorafenib patří mezi preparáty využívané k léčbě metastatického karcinomu ledviny, je multikinázovým inhibítorem, jediným inhibítorem Raf-kinázy, ovlivňuje proliferaci i angiogenezi. Ve studii fáze III. TARGET na 903 pacientech léčených po progresi na cytokinech či po intoleranci na cytokiny se prokázal signifikantní OS benefit léčby sorafenibem (18 vs. 14 měsíců). Tento benefit byl potvrzen dvěma otevřenými léčebnými programy v USA na 2502 pacientech a v Evropě na 1155 pacientech.

Sunitinib je inhibitor tyrozinkinázy se zacílením na VEGF a PDGF. Ve studii fáze III. na 750 pacientech s metastatickým karcinomem ledviny v 1. linii byl PFS ve prospěch sunitinibu oproti IFN 11 vs. 6 měsíců. Vysoká objektivní odpověď 31 % se však v rámci rozšířeného léčebného programu nepotvrdila a byla 9,3%. OS byl po statistických úpravách signifikantně lepší (25,4 vs. 21,8 měsíce) opět pro sunitinib oproti IFN. Pazopanib je inhibítorem tyrozinkinázy, který působí na VEGFR, PDGFR a c-Kit. Studie fáze III. s 435 pacienty v 1. a 2. linii metastatického karcinomu ledviny prokázala signifikantně lepší PFS ve prospěch pazopanibu oproti placebo (9,2 vs. 4,2 měsíce). Studii je vytykáno použití placebo v době, kdy byly již schváleny další preparáty biologické léčby. Studie pazopanib vs sunitinib fáze III. COMPARZ probíhá. Bevacizumab je inhibítorem VEGF a je aplikován v kombinaci s IFN, dokladem účinnosti jsou dvě studie s 645 a 732 pacienty v 1. linii metastatického onemocnění s výsledkem signifikantního prodloužení PFS oproti samotnému IFN (10,2 vs. 5,4 měsíce a 8,5 vs. 5,2 měsíce). OS byl v obou studiích nesignifikantní. Je-li bevacizumab v kombinaci s IFN následován některým z inhibitorů tyrozinkinázy, prodlouží se OS na více než 1 z 23 měsíců na 39, a to představuje více než 1 rok života navíc.

Temsirolimus je inhibítorem mTOR kinázy. Ve studii fáze III. s 626 pacienty se špatnou prognózou dle MSKCC kritérií, kde byl temsirolimus podáván samotný, s IFN nebo samotný IFN, byl zjištěn signifikantně lepší OS pro temsirolimus v monoterapii (10,9 vs. 8,4 vs. 7,3 měsíce).

Everolimus je inhibítorem mTOR kinázy, per orální preparát. Ve studii fáze III. oproti placebo po vyčerpání IFN, bevacizumabu a inhibitorů tyrozinkinázy ve 3. linii, dosáhl signifikantního prodloužení PFS (4,9 vs. 1,9 měsíce).

Tolerance léčby uvedenými preparáty je celkově dobrá. Nežádoucí účinky jsou dobře zvládnutelné a každý z uvedených preparátů má svou dominantní toxicitu, se kterou je nutné počítat a řešit ji adekvátně. Nejvíce nežádoucích účinků stupně 3. a 4. se objevuje u sunitinibu a nejméně u sorafenibu. Temsirolimus je někde mezi nimi.

Kritérium pro rozhodnutí o léčbě vychází zcela jistě z míry rizikovitosti (MSKCC kritéria) onemocnění, biologického stavu pacienta, histologie, rozsahu onemocnění. Lékař se vždy rozhoduje mezi mírou rizika a kvalitou života u nemocného s ohledem na rozsah nemoci. Trvalé kompletní odpovědi nelze dostupnou léčbu dosáhnout, a tak je rozhodnutí vždy kompromisem mezi léčebným prospěchem a nežádoucími účinky. U pomalu progredující choroby lze pacienta jen sledovat a vyčkat akceleračního procesu. Jednoznačný prospěch z trvání léčebné odpovědi i celkového přežití má pacienty při sekvencování jednotlivých preparátů biologické léčby. Nemáme v současné době standard léčby, užitek by přineslo přímé srovnání preparátů cílené léčby a jejich sekvencí ve studiích.

SATELITNÍ SYMPOZIUM AMGEN – PROLIA

čtvrtek 13. ledna 2011 (18.00–19.00)

PROLIA: NOVÁ LÉČBA ÚBYTKU KOSTNÍ HMOTY PŘI ADT

Předsednictví, moderování diskuse: M. Babjuk

CHIRURGICKÁ LÉČBA KARCINOMU PROSTATY

SURGERY IN THE PROSTATE CARCINOMA THERAPY

Schraml J.

Urologické oddělení, Masarykova nemocnice o.z.,
Krajská zdravotní a.s., Ústí nad Labem

Summary

The article gives a historical overview of the localised prostate cancer treatment in Czech Republic. Author discuss trends in passing from open surgery to a minimal invasive techniques. Robotic radical prostatectomy has been quickly adopted during the last two years and became a Gold Standard in surgical treatment.

Pro pacienty s lokalizovanou formou, histologicky ověřené, rakoviny prostaty (cT1-2N0M0) s výhledem života 10 a více let je nejčastější doporučenou a prováděnou iniciální léčbou radikální prostatektomie. Tato metoda dosahuje u těchto jasně indikovaných pacientů ve srovnání s watchful waiting a radioterapií v dlouhodobém srovnání lepších výsledků.

Průkopníkem klasické otevřené retropubické prostatektomie u nás je doc. dr. Jaroslav Jarolím, CSc., na našem pracovišti v bývalé krajské nemocnici jsme první provedli v roce 1996. Pro svou delikátnost a úskalí to byla vždy jedna z nejrespektovanějších urologických operací. Na našem pracovišti jsme jich za 12 let provedli více než 500. Tato metoda dosáhla největšího rozšíření.

Jednou z dalších možností provedení radikální prostatektomie je perineální radikální prostatektomie, kterou do naší země přivedl dr. Vomáčka z Krčského pracoviště. Tato metoda je nenahraditelná u pacientů po komplikovaných výkonech v oblasti břicha, pánevním peritoneu a například po komplikovaných implantacích kýlních sítěk do Retziava prostoru.

S rozvojem miniinvasivních chirurgických technik došlo k zavedení laparoskopie i do chirurgie karcinomu prostaty, a proto se vedle lymfadenektomií provádějí i laparoskopické radikální prostatektomie. Tyto operace jsou díky anatomickým úskalím daným lokalizací prostaty a nutností co nejlepšího funkčního pooperačního výsledku velice náročné na edukaci. Proto díky zavedení vyššího stupně laparoskopie – roboticky asistované chirurgie (3D obraz, další miniaturizace), kdy již není nutná tak zdlouhavá a náročná edukace operatéra, došlo k obrovskému rozvoji této metody jak ve světě, tak

i u nás. Přední česká robotická pracoviště dělají těchto roboticky asistovaných radikální prostatektomií kolem 200 za rok.

Díky posunu do nižších stadií onemocnění, nízké vstupní hodnoty PSA a nízký rozsah nádoru zachycený v biopsiích a posunu do mladších věkových skupin došlo ke zvýšení důrazu na výsledky i v oblasti erektilní funkce. To má za následek rozvoj technik intra a extrafasciálního provedení radikální prostatektomie.

I přes obrovský rozvoj nervy šetřících technik nesmíme zapomenout, že se jedná v první řadě o operaci z důvodu rakoviny k dosažení co nejlepšího onkologického výsledku.

HORMONÁLNÍ LÉČBA KARCINOMU PROSTATY, ÚBYTEK KOSTNÍ HMOTY VLIVEM ADT A JEHO MOŽNÉ NÁSLEDKY – VLASTNÍ ZKUŠENOSTI
ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY OF PROSTATE CANCER, CANCER TREATMENT INDUCED BONE LOSS DUE TO ADT AND ITS POTENTIAL CONSEQUENCES – OUR EXPERIENCE

Pacík D.¹, Vít V.¹, Katolická J.²

¹Urologická klinika LF MU a FN, Brno

²I. chirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Summary

Prostate cancer is one of the most common tumors in men. Androgen deprivation therapy (ADT) is a proven therapeutical option in advanced and metastatic tumors. Its use is connected with several adverse events, among others with cancer treatment induced bone loss (CTIBL) which plays an important role for the bone health as pathological fractures are frequent consequence of low bone mineral density. The frequency of osteoporosis and osteopenia in our population of 100 ADT treated prostate cancer patients is discussed.

Karcinom prostaty patří mezi nejčastěji diagnostikované malignity u mužů. Osvědčenou léčebnou modalitou léčby pacientů s pokročilým a metastatickým karcinomem prostaty je androgenní deprivace, ať již neoadjuvantní, adjuvantní, či podávaná v paliaci. Vedle chirurgické léčby se uplatňují nejčastěji LHRH analoga, která zpětnovazebním mechanismem vedou k down regulaci androgenních receptorů s cílem snížit hladinu testosteronu a dihydrotestosteronu na kastrovační úroveň, a tím omezit růstové stimuly pro nádorové buňky.

Účinná léčba však přináší i nežádoucí účinky. Pacienti jsou často postaveni před nutností vyrovnat se s erektilní dysfunkcí, gynekomastií a změnou v oblasti pohlavních orgánů. Okolí pacientů může trpět jejich výkyvy nálad, depresemi a ztrátou energie. Změny lipidového pacienta ohrožuje pacienty rozvojem kardiovaskulárních chorob. Jedním ze skrytých rizik androgenní deprivace (ADT) je snížení hustoty kostního minerálu, které může vést až k iatrogeně navozené osteoporóze a s ní spojenými patologickými frakturami. Hovoříme o úbytku kostní hmoty v důsledku ADT (tzv. Cancer Treatment Induced Bone Loss – CTIBL), ve které klíčovou roli hraje signální dráha zahrnující RANK ligand. Je nutné si uvědomit, že věkový průměr mužů postihnutých diagnózou karcinomu prostaty, je poměrně vysoký – tři čtvrtiny pacientů je starších 65 let. V tomto věku je zdraví kosti ohroženo fyziologickým úbytkem kostního minerálu, který postihuje muže obdobným mechanismem,

jaký známe u postmenopauzální osteoporózy u žen. ADT představuje velmi významný rizikový prvek – úbytek kostní hmoty v důsledku ADT je devítinásobný ve srovnání s mladými zdravými muži a pětinašobný oproti postmenopauzálním ženám. Riziko roste s délkou podávání ADT. Pacienti jsou ohroženi především patologickými frakturami; při poklesu T-skóre o 1 SD se riziko patologické fraktury zdvojnásobuje. Přitom patologické fraktury nejen významně snižují kvalitu života pacientů, ale také zkracují jejich přežití; a to výrazněji právě u mužů.

V našem souboru 100 pacientů jsme sledovali výskyt osteoporózy a osteopenie u pacientů užívajících ADT. Údaje o délce jejího užívání jsme měli k dispozici u třetiny pacientů. Všichni dostávali ADT po dobu ≥ 10 měsíců. Třináct procent pacientů mělo osteoporózu v kyčli nebo páteři a 55 % mělo v této lokalizaci osteoporózu nebo osteopenii. Ještě vyšší míru ohrožení jsme pozorovali při měření hustoty kostního minerálu v distálním radiu: T-skóre ≤ -2 svědčící pro osteoporózu jsme zaznamenali u 52% pacientů a osteoporózu nebo osteopenii dokonce u 88%. To je v souladu se známou skutečností, že Collesova fraktura patří mezi první známky osteoporózy. Mnohem závažnější však jsou kompresivní fraktury obratlů, obzvláště pokud vedou k míšní kompresi, a fraktury krčku kosti stehenní představující pro pacienty značné utrpení, imobilizaci a nutnost hospitalizace, pro zdravotnictví pak nezanedbatelnou finanční zátěž.

Naše vlastní klinické zkušenosti potvrdily častost a závažnost této problematiky, stejně jako naléhavou potřebu věnovat jí daleko větší pozornost, než tomu bylo doposud.

ÚLOHA RANK LIGANDU U ÚBYTKU KOSTNÍ HMOTY VLIVEM ADT A VÝZNAM JEHO INHIBICE

ROLE OF RANK LIGAND IN BONE MASS LOST DUE TO ADT AND ITS INHIBITION IMPORTANCE

Jarolím L.

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Summary

Bone undergoes a process termed remodelling that involves break down (resorption) and build-up (synthesis) of bone by osteoclasts and osteoblasts. Maturation and function of osteoclasts is activated by RANK ligand (RANKL), which is produced by osteoblasts. Osteoprotegerin can bind and neutralize RANKL, and can negatively regulate both osteoclastogenesis and activation of mature osteoclasts. Production of RANKL is stimulated by estrogens transformed from androgens. Low expression of RANKL under androgen deprivation therapy leads to bone loss and skeletal related complications.

Blocking of RANKL by new agents can reduce bone resorption in metastazing prostate cancer.

Analogous to osteoprotegerin fully human monoclonal antibody denosumab binds with high specificity and affinity to RANKL, simulate effect of osteoprotegerin and keeps down the bone resorption.

Novotvorba a remodelace kosti zahrnuje syntézu kostní matrix osteoblasty, která je v rovnováze s resorpcí kosti osteoklasty. Jde o fyziologický proces, který se uplatňuje v průběhu růstu, reparace mikrotraumat a při udržování homeostázy vápníku. Za rok se obmění asi 10 % kostní tkáň.

Osteoblasty se diferencují z pluripotentních mezenchymových kmenových buněk.

Osteoblasty tvoří mineralizovanou kostní hmotu. Mají životnost 1–10 týdnů. Po skončení formativní fáze přestavby kosti se některé osteoblasty mění v buňky lemující kost, některé z nich mizí apoptózou a řada z nich se změnila v osteocyty obklopené osteoidem.

Osteoblasty produkují transmembránový signální protein RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand). RANKL se naváže na receptor RANK na povrchu prekurzorů osteoklastů, i zralých osteoklastů, spouští jejich diferenciaci a následně zvyšuje kostní resorpci. Osteoklast je obrovská mnohоядерná buňka, která vzniká v kosti fúzí myeloidních prekurzorů. Diferenciace a aktivace osteoklastu je indukována vazbou molekuly RANK a jejího ligandu RANKL. Osteoblasty současně produkují „slepý receptor“, peptid osteoprotegerin (OPG), který může RANKL vyvázat ještě v mezibuněčném prostoru do inaktivního komplexu a zbrzdit nástup resorpce. Produkce osteoprotegerinu osteoblasty je stimulována anabolickými faktory, jako jsou estrogény a morfogenické kost-

ní proteiny (bone morphogenic proteins – BMP). Osteoprotegerin za fyziologických podmínek kompetitivní vazbou s RANKL inhibuje diferenciaci a aktivaci osteoklastů, a napomáhá tak rovnováze mezi resorpcí a formací. Pokud převáží v prostředí OPG, vyváže molekuly RANKL a osteoklast zanikne apoptózou.

Estrogeny vzniklé přeměnou androgenů stimulují vznik osteoprotegerinu, který vazbou na RANKL zabránil osteoklastogenezi a aktivaci zralých osteoklastů, a tedy převáží osteoresorpce nad osteoformací. Při snížené hladině estrogenů (ať už z jakéhokoliv důvodu, tedy i v důsledku androgenní blokady) naopak RANKL převáží, a tím i odbourávání kosti. Výsledkem i krátkodobé, půlroční androgenní deprivace je nakonec osteoporóza.

Podobně jako OPG působí plně humánní monoklonální protilátka denosumab, váže se s vysokou specificitou a afinitou na RANKL, napodobuje účinek OPG, brzdí kostní resorpci a zvyšuje kostní densitu.

KLINICKÁ DATA DENOSUMABU V LÉČBĚ ÚBYTKU KOSTNÍ HMOTY PŘI ADT DENOSUMAB IN CANCER TREATMENT INDUCED BONE LOSS DUE TO ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY – CLINICAL DATA

Heráček J.

Urologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Summary

Denosumab is a fully human monoclonal antibody that specifically binds to RANK Ligand. Denosumab is associated with an increased bone mineral density at all sites of the body (including the lumbar spine, hip, and distal 1/3 radius) and reduces the cumulative incidence of new fractures at 12, 24 and 36 months in patients receiving androgen-deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. Prolia® is administered subcutaneously and without need of renal function monitoring.

V roce 2000 byl syntetizován plně humánní inhibitor RANKL, denosumab. Denosumab je monoklonální protilátka, která se s vysokou afinitou a specificitou váže na RANKL, a inhibuje tak jeho aktivitu, čímž dochází k poklesu počtu osteoklastů, a tím ke snížení kostní resorpce.

Hlavním cílem klinického programu denosumabu je zábrana dalšího úbytku kostní hmoty, které bylo vyvoláno léčbou nádoru, oddálení tvorby kostních metastáz a oddálení vzniku skeletálních příhod souvisejících s metastázami.

Multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená a placebem kontrolovaná klinická studie 3. fáze (HALT-PC) prokazuje účinek denosumabu na kostní hmotu u mužů s androgenní deprivací léčbou z indikace nemetastazujícího, hormonálně senzitivního karcinomu prostaty. Do studie bylo zařazeno celkem 1678 mužů (734 ve skupině s denosumabem a 734 ve skupině s placebem). Pacienti, kteří užívali denosumab, měli zvýšenou hustotu kostního minerálu ve všech sledovaných oblastech (bederní páteř, kyčelní kloub, krček kosti stehenní a distální třetina kosti vřetenní) po 36 měsících léčby ($p < 0,001$), nižší výskyt mnohočetných fraktur a také nižší kumulativní výskyt nových fraktur ve 12., 24. i 36. měsíci léčby ($p = 0,006$) oproti skupině s placebem. Míra výskytu nežádoucích i závažných nežádoucích příhod byla v obou skupinách podobná.

V současné době probíhá finální vyhodnocení dvou klinických studií 3. fáze, z nichž první zkoumá možnost oddálení vzniku kostních metastáz u pacientů s hormonálně senzitivním karcinomem prostaty a druhá porovnává přímé účinky denosumabu a kyseliny zoledronové u pacientů s hormonálně senzitivním metastatickým karcinomem prostaty. Předběžné výsledky u této studie prokazují superioritu denosumabu oproti kyselině zoledronové v zamezení, resp. oddálení vzniku skeletálních příhod souvisejících s metastázami a denosumab

u těchto pacientů tak představuje možnou léčbu kostních metastáz bez nutnosti monitorace renálních funkcí.

Denosumab představuje novou a perspektivní biologickou léčbu u pacientů s úbytkem kostní hmoty. Prolia® je léčebný přípravek, který se podává subkutánně a bez nutnosti monitorování renálních funkcí, registrovaný v indikaci úbytku kostní hmoty u pacientů s karcinomem prostaty léčeným androgenní deprivací terapií.

SKELETAL CARE ACADEMY, 2. BLOK VĚNOVANÝ LÉČBĚ KOSTNÍCH METASTÁZ

pátek 14. ledna 2011 (pracovní oběd 11.00–12.00)

SOUČASNOST A PERSPEKTIVA LÉČBY KOSTNÍCH METASTÁZ KARCINOMU PROSTATY

Koordinátor: T. Hanuš

VYUŽITÍ PET V DIAGNOSTICE KOSTNÍCH METASTÁZ U KARCINOMU PROSTATY THE USE OF PET IN THE DIAGNOSIS OF BONE METASTASES IN PROSTATE CANCER

Katolická J.

Onkologicko-chirurgické oddělení FN u sv. Anny,
Brno

Summary

In prostate cancer, bone is the second most common site of metastatic disease after lymph nodes. Many positron emission tomography tracers have been tested for use in evaluation of prostate cancer patients based on increased glycolysis (^{18}F -FDG), cell membrane proliferation by radiolabeled phospholipids (^{11}C and ^{18}F choline), fatty acid synthesis (^{11}C acetate), amino acid transport and protein synthesis (^{11}C methionin) and osteoblastic activity (^{18}F -fluoride).

Skelet je po lymfatických uzlinách druhým místem, kam karcinom prostaty nejčastěji metastázuje. Tato diseminace je spojená se špatnou prognózou, a je to jedna z nečastějších příčin morbidity a mortality u takto postižených nemocných. Časná detekce metastáz do kostí a definice rozsahu kostního postižení je důležitá. Scintigrafie skeletu je rutinně doporučena u nemocných s vysoce rizikovým karcinomem prostaty. Kostní scan může být použitý také jako monitorace odpovědi na terapii.

Hodnocení PET/CT má slibné výsledky v hodnocení kostního obrazu u pacientů s karcinomem prostaty. Celá řada PET indikátorů byla testovaná k identifikaci nádorových buněk karcinomu prostaty. Ze studií vyplývají přesvědčivá data, že ^{18}F -fluorodeoxyglukóza (FDG) PET není použitelný k hodnocení kostních metastáz u pacientů s karcinomem prostaty, protože je méně senzitivní jako kostní scan.

V detekci kostních metastáz karcinomu prostaty má ^{18}F -FCH PET/CT 79% senzitivitu, 97% specifitu a 84% přesnost hodnocení. Současně ale některá data poukazují na to, že ^{18}F -FDG-PET může být vhodný k hodnocení terapie u klinicky dobře definovaných skupin, zejména u tumorů s vyšším Gleasonovým skóre.

^{18}F -fluoromethylcholine (FCH) PET/CT ukázal slibné výsledky, speciálně u časně detekce metastatického kostního postižení a monitorace léčby.

U pacientů s karcinomem prostaty

^{18}F -fluorid PET/CT prokázal vyšší senzitivitu než

^{18}F -FCH PET/CT v detekci kostních metastáz.

^{18}F -FCH PET/CT prokázal, že je ale více specifíc-

kou metodou než ^{18}F -fluorid PET/CT. Absence metabolické aktivity FCH byla prokázána u pacientů po předchozí hormonální terapii. ^{11}C -acetát a ^{18}F -fluoroacetát mají určitý potenciál pro detekci recidivy a metastáz karcinomu prostaty, ale nejsou zde dostatečná data pro použití těchto prostředků v hodnocení kostních metastáz u této malignity. O jiných PET indikátorech, jako například ^{11}C -methionin, ^{18}F -fluoro-5-alpha-dihydrotestosterone (FDHT), ^{18}F -fluorocyclobutane-carboxylic acid (FACBC) a jejich významu v hodnocení kostních metastáz karcinomu prostaty nejsou doposud publikována dostatečná data.

**KOSTNÍ METASTÁZY KARCINOMU
PROSTATY A SOUČASNÉ MOŽNOSTI
JEJICH LÉČBY V BĚŽNÉ KLINICKÉ PRAXI**
THE BONE METASTASIS OF PROSTATE
CANCER, CURRENT STATE OF SKELETAL
METASTASIS THERAPY IN DAILY CLINICAL
PRACTICE

Matoušková M.

Urocentrum Praha

Summary

Bone metastasis are very frequent in solid tumours, urological malignancies not excluded. Metastatic bone involvement and related SRE (skeletal related events) shortens survival and significantly influences patient's quality of life. Bisphosphonates therapy is a part of comprehensive approach in metastatic cancer patients. Modern trends using cytotoxic effect of bisphosphonates represent consecutive shift from palliative to curative adjuvant therapy.

Karcinom prostaty patří k solidním nádorům, které jsou s nejvyšší frekvencí spojeny s kostní generalizací (spolu s mnohočetným myelomem a ZN prsu). Prevalence kostního postižení se pohybuje mezi 35–85%. Bohužel až třetina pacientů v době diagnózy má již prokazatelné kostní postižení. Metastatické postižení skeletu, především jeho rozsah, významným způsobem ovlivňuje soběstačnost pacienta a tím i jeho kvalitu života, navíc u ZN prostaty i zásadně koreluje s přežitím. Obvyklým nálezem bývá u více než 90% postižených osteoblastický charakter metastáz, v malém množství pak smíšené a v cca 5% osteolytické metastázy.

V klinickém obrazu dominuje při kostním postižení algický syndrom. U části nemocných dochází ke kostním komplikacím (SRE), tedy především zlomeninám a při postižení obratlů i míšním lézím. U karcinomu prostaty dosahuje riziko kostních komplikací 49% a riziko léze míšni až 8%. Karcinomatóza kostní dřene navodí myelosupresi se změnami v krevním obrazu. Další komplikací spojenou s osteolýzou může být hyperkalcémie, naštěstí vzácnou u urologických malignit.

Kostní systém prochází kontinuálním odbouráváním a novotvorbou. K remodelaci jednotlivých úseků kosti dochází koordinovanou činností osteoklastů a buněk osteoblastické řady (osteoblasty, osteocyty a lining cells). Porucha remodelace vede ke snížení mechanické odolnosti kosti a zvýšení rizika zlomenin. Laboratorní diagnostika umožňuje sledování kostních markerů resorpce či remodelace. Kromě ALP a její kostní frakce se stále více v praxi uplatňují markery kostní resorpce – I-CTP (C-terminální telopeptid kolagenu I v séru), Ntx (N-terminální telopeptid kolagenu I v moči), nebo deriváty PYR (3-hydroxypyridin a pyridinolin) a DPYR (deoxyypyridinolin v moči). Osteoblastická

aktivita vede k elevaci sérových hladin osteokalcinu již zmíněné kostní frakce ALP či terminálního PICP (propeptidu kolagenu I typu). K novým markerům, které však zatím v klinické praxi nenašly uplatnění, patří osteoprotegerin (OPG), sRANKL (receptor activator for nuclear factor kappa B ligand), a hodnota poměru sRANKL/OPG. Přesné stanovení místa léze a jejich počtu umožňují zobrazovací metody, při detekci osteoblastických metastáz je metodou volby scintigrafie skeletu pomocí ^{99m}Tc (technecia), pro osteolytické léze je scintigrafie kostí zatížena až 30% chybou a je třeba použít i další techniky.

Nejen kostní metastatické postižení může ohrozit pacienta vznikem bolesti a rizikem zlomenin. Dlouhodobá androgenní suprese chirurgická i farmakologická (především LHRH analogy) – obdobně jako syndrom z nedostatku androgenů – vede k úbytku kostní hmoty a rozvoji osteoporózy. K posouzení úbytku kostní hmoty používáme densitometrii. I osteoporózu je třeba racionálně ovlivnit. Kromě pohybových aktivit a dostatečného přísunu kalcia farmakologicky doplníme vitamin D3 a další přípravky ovlivňující kostní metabolismus.

Možnosti farmakologického ovlivnění kostního procesu při ZN prostaty:

- hormonální léčba,
- cytotoxické látky,
- glukokortikoidy,
- látky ovlivňující aktivitu osteoklastů (kalcitonin, bisfosfonáty),
- radionuklidy (samarium, stroncium),
- opiáty.

Perspektivně můžeme podávat přípravky zasahující do systému RANKL – osteoprotegerin.

Léčbu volby kostní generalizace v současné době představují bisfosfonáty. Primárním farmakodynamickým účinkem všech bisfosfonátů je útlum kostní resorpce inhibicí aktivity, maturace a přežití osteoklastů. Dále bisfosfonáty inhibují osteoklastogenezi, inhibují adhezi nádorových buněk a jejich invazi do mezibuněčné hmoty v kosti. Nepřímý protinádorový účinek spočívá v inhibici novotvorby cév, snížení migrace nádorových buněk a aktivaci imunitního systému. Bisfosfonáty působí i na další buňky kostní tkáně, především brzdí tvorbu IL-6, IL-1, TNF- α a dalších cytokinů s příslušným zásahem na RANKL.

Z hlediska snížení počtu kostních komplikací musí být léčba dlouhodobá, musí se pohybovat v řádu měsíců až let. Proto je smysluplné nasazovat terapii bisfosfonáty nemocným s předpokládaným dlouhým přežitím. Tato logická nutnost z pohledu redukce kostních komplikací neplatí tehdy, pokud nasazujeme bisfosfonáty s předpokladem analgetické léčby a léčby hyperkalcémie.

Oproti placebo bisfosfonáty statisticky významně snižují riziko vertebrálních, non-vertebrálních i kombinovaných fraktur, snižují nezbytnost analgetické radioterapie a riziko vzniku hyperkalcémie. U pacientů s rizikem vzniku osteopenie nebo oste-

oporózy následkem chemoterapie nebo hormonální suprese je vhodné zvážit preventivní podání bisfosfonátů.

Před zahájením léčby, především aminobisfosfonáty, je nezbytné stomatologické vyšetření a sanace chrupu pro možné riziko osteonekrózy čelisti. Současné podání kalcia a vitamínu D3 spolu s bisfosfonáty je racionální a vhodné.

Systémová radioterapie pomocí radionuklidů (stroncium, samarium) rovněž omezuje algický syndrom. Obvyklá aktivita při aplikaci ¹⁵³Samarium-EDTMP bývá 40 MBg/kg hmotnosti pacienta. Limitující bývá hematologická toxicita, především při současném postižení dřeně. Významný analgetický efekt je možné očekávat u 40–75 % pacientů. V závislosti na efektu je léčbu nezbytné opakovat podle klinické odpovědi pacienta.

Součástí komplexní léčby je analgetická léčba.

ÚLOHA RANK LIGANDU V PATOFYZIOLOGII KOSTNÍCH METASTÁZ A VÝZNAM JEHO BLOKÁDY THE ROLE OF RANK LIGAND IN THE PATOPHYSIOLOGY OF BONE METASTASES AND IMPLICATION OF ITS INHIBITION

Pacík D.

Urologická klinika LF MU a FN, Brno

Summary

Bone is the most common site of metastases in prostate cancer predisposing the patients to pathological fractures and other skeletal related events. RANK Ligand (RANKL) plays key role in the process of metastasis formation. Denosumab, a human monoclonal antibody, interrupts interaction between tumor cells and osteoclasts by RANKL inhibition thus representing a new approach to the treatment of metastatic prostate cancer.

Karcinom prostaty zaujímá jedno z čelních míst v incidenci nádorových onemocnění u mužů. Pro toto onemocnění, pokud ho nediodagnostikujeme a nevléčíme včas, je typické metastazování do skeletu, které pacienty predisponuje ke kostním komplikacím (SRE). Prohlubující se poznatky na poli patofyziologie vzniku a rozvoje metastáz odkrývají nové možnosti péče o pacienty s metastazujícím, hormonálně refrakterním karcinomem prostaty.

Podkladem rozvoje kostního postižení je porucha remodelace kostní hmoty a zvýšená kostní resorpce. Příčinou je porucha signální dráhy, jejímiž radikálními elementy jsou RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand) a jeho receptory RANK (receptor activator of nuclear factor B) a OPG (osteoprotegerin).

Denosumab je lidská monoklonální protilátka, která blokuje RANKL, čímž zabrání jeho stimulačnímu účinku na osteoklasty. Aplikace denosumabu vede k rychlé, účinné a dlouhodobé supresi aktivity osteoklastů.

K postižení skeletu vede nejenom metastatická diseminace karcinomu prostaty do kosti, ale i snížení hustoty minerálu v kostech a zvýšení rizika fraktur způsobené samotným nasazením androgenní deprivace terapie. Riziko zlomeniny se zvyšuje s délkou aplikace hormonální léčby, a představuje tak významný negativní faktor zvyšující její morbiditu. I když některé léky jako bisfosfonáty a některé modulatory estrogenních receptorů vedou k prevenci ztráty kostní hmoty spojené s androgenní deprivací, chybí jednoznačné pozitivní informace o efektu této léčby na prevenci zlomenin. Inhibitor RANK ligandu denosumab významně prodlužuje dobu do první SRE, snižuje riziko mnohočetných SRE o 18 % ve srovnání s kyselinou zoledronovou, a představuje tak účinnější alternativu v léčbě kostních metastáz u pacientů s karcinomem prostaty a nový horizont perspektivy racionální léčby pacientů s karcinomem prostaty a kostním postižením.

INHIBICE RANKL A JEJÍ VÝSLEDKY V LÉČBĚ KOSTNÍCH METASTÁZ U KARCINOMU PROSTATY

RANKL INHIBITION AND ITS RESULTS IN THE TREATMENT FOR SKELETAL METASTASES IN PROSTATE CANCER

Babjuk M.

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Summary

Skeletal metastases can be detected in nearly 90% of patients with advanced prostate cancer, skeletal related events (SRE) can be observed in more than 40% of them. The prospective randomized phase III trial confirmed that RANKL inhibition comparing to zoledronic acid can significantly improve the interval to the first SRE.

Karcinom prostaty a riziko skeletového postižení

Karcinom prostaty představuje v současnosti celosvětově jeden z největších zdravotních problémů, když patří mezi tři nejčastější solidní nádory u mužů. V roce 2006 dosáhla v České republice standardizovaná incidence hodnoty 87,46/100 000 mužů, což v reálných číslech představuje 4829 nemocných. Zanedbatelná není ani mortalita, která činila ve stejném roce 29,91/100 000 mužů (1465 zemřelých) (1, 2).

Typickým rysem progresu karcinomu prostaty je vznik kostních metastáz, které predominantně vznikají v axiálním skeletu a objevují se až u 90% nemocných s pokročilým onemocněním. Destrukce a oslabení kostní tkáně v okolí tumoru vede k řadě následků a komplikací, které jsou souhrnně označovány termínem SRE (skeletal related events) a mezi které patří fraktury, vznik míšní komprese, respektive nutnost nasazení radioterapie nebo chirurgické léčby. Tyto situace jsou spojeny se silnými bolestmi a poruchami funkce kosti, což zásadním způsobem ovlivňuje kvalitu pacientova života. Bylo prokázáno, že SRE se vyskytují téměř u 50% pacientů s kastročně rezistentním karcinomem prostaty (3, 4). Dle nedávno publikované analýzy mělo trvalé nebo alespoň každodenní bolesti 47% nemocných s kastročně rezistentním karcinomem prostaty a kostními metastázami (5).

Charakter kostních metastáz u karcinomu prostaty

Kostní metastázy u karcinomu prostaty mají při radiodiagnostickém vyšetření osteoplastický charakter. I u nich však lze zaznamenat poruchu v regulaci kostní remodelace, která vede ke zvýšené kostní resorpci a v klinickém důsledku k vyšší fragilitě kosti a k vzniku SRE. Na zvířecích modelech bylo prokázáno, že osteoplastické kostní léze mají zvýšenou osteoplastickou aktivitu a osteolýzu (6). Tuto skutečnost podporují i zprávy některých autorů, kteří pozorovali vyšší hladiny markerů kostní resorpce u karcinomu prostaty než u jiných nádorů s osteoly-

tickými metastázami (7). V procesu vývoje skeletové metastázy dochází k interakci mezi nádorovými buňkami a kostní tkání, v jejímž zprostředkování se významně uplatňuje RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand) a jeho signální cesta. Nádorové buňky produkují řadu faktorů, které indukují osteoblasty ke zvýšené produkci RANKL. RANKL následně stimuluje osteoklasty a kostní resorpci, což vede k uvolnění některých růstových faktorů (TGF- β a PDGF). Tyto růstové faktory stimuluje další růst nádorových buněk, čímž se cyklus uzavírá. Zjednodušeně lze konstatovat, že u kostních metastáz karcinomu prostaty je patrná zvýšená aktivita RANKL signální cesty, přičemž tato zvýšená aktivita není dostatečně blokována vyšší produkcí OPG (ostoprotegerin = přirozený antagonist RANKL a účinný inhibitor kostní resorpce) (5, 8).

Farmakologické vlastnosti denosumabu a mechanismus účinku

Denosumab je lidská monoklonální protilátka s vysokou afinitou a specificitou k RANKL. Denosumab blokuje RANKL obdobně jako OPG, čímž zabrání jeho stimulačnímu účinku na osteoklasty. Studie ukázaly, že již jednorázová aplikace u postmenopauzálních žen vedla k rychlé, účinné a dlouhodobé supresi aktivity osteoklastů (9). Eliminace aktivity osteoklastů dosažená blokádou RANKL umožňuje snížit riziko SRE u již přítomných kostních metastáz. Teoreticky předpokládáme, že denosumab může redukovat i riziko vzniku kostních metastáz u pacientů se solidními tumory. Preklinická pozorování totiž ukázala, že RANKL inhibitory vedly k omezení průniku nádorových buněk do kostí (10).

Klinické studie

V posledních letech byla realizována řada studií fáze II a III, které hodnotí přínos aplikace denosumabu u pacientů s karcinomem prostaty.

Studie fáze II byla zaměřena na pacienty s kostními metastázami a vysokou hladinou močového N-telopeptidu přetrvávající i přes probíhající léčbu bisfosfonáty. N-telopeptid je marker kostního obratu, jehož vysoké hladiny v moči jsou spojené s vyšším rizikem SRE a progresí onemocnění. Zařazeno bylo celkem 111 pacientů s různými primárními tumory, z nichž 50 mělo karcinom prostaty. Dle výsledku randomizace byly nemocným podány bisfosfonáty nebo denosumab. Výsledky prokázaly, že denosumab byl úspěšnější při normalizaci hladin N-telopeptidu než pokračování terapie bisfosfonáty (11). Při hodnocení podskupiny 50 karcinomů prostaty bylo po 25 týdnech léčby dosaženo normální hodnoty N-telopeptidu u 69% pacientů léčených denosumabem ve srovnání s pouhými 31% s pokračujícími bisfosfonáty (12).

V letošním roce byla ukončena randomizovaná, dvojité slepé studie fáze III, která srovnávala účinek denosumabu a kyseliny zoledronové u 1901 pacientů s kastročně rezistentním karcinomem prostaty a kostními metastázami. Ve zkušebním

rameni byl aplikován jedenkrát měsíčně subkutánně denosumab v dávce 120 mg. Primárním hodnoceným parametrem byla doba do vzniku první SRE. Výsledky byly prezentovány na konferenci ASCO v roce 2010. Bylo prokázáno, že denosumab ve srovnání se zoledronovou kyselinou signifikantně prodlužuje interval do první, ale i do následujících SRE. Průměrná doba do první SRE činila 20,1 měsíce u denosumabu, resp. 17,1 měsíce u kyseliny zoledronové. Denosumab byl signifikantně účinnější i při snížení hladiny markerů kostního obratu (13).

Vedlejší účinky

V souvislosti s biologickým charakterem a mechanismem účinku denosumabu jsou diskutována tři bezpečnostní rizika.

První spočívá v nebezpečí vzniku tzv. zmrzlé kosti („frozen bone“), jejíž příčinou je úplná zástava kostní remodelace. Důsledkem je akumulace mikrofraktur a vyšší fragilita kosti. Ve skutečnosti je toto riziko vyšší u bisfosfonátů vzhledem k jejich podstatně delším poločasům přítomnosti v kostní tkáni.

Další riziko spočívá v rozvoji imunoprese. Obavy vycházejí ze skutečnosti, že signální cesta RANKL byla identifikována jako jedna z cest aktivace T-buněk. Ačkoliv již experimentální studie tyto obavy nepodpořily, je v probíhajících studiích věnována velká pozornost riziku rozvoje infekcí nebo sekundárních malignit.

Posledním teoretickým nebezpečím je vznik osteonekrózy čelisti, která je obávanou komplikací i u intravenózních bisfosfonátů. V 60 % případů je tato komplikace spojena s předchozím stomatologickým výkonem.

V případě podání denosumabu u již existujícího metastatického onemocnění byla popsána hypokalcémie u 6 % v rameni s kyselinou zoledronovou a u 13 % v rameni s denosumabem. Osteonekróza čelisti byla zachycena u 1,3 % po kyselině zoledronové a u 2,3 % po denosumabu (13).

Literatura

1. **Dvořáček J.** Nádory prostaty. In: Dvořáček J, Babjuk M (eds.). *Onkourologie*. Praha: Galén, Karolinum 2005; 589 s.
2. www.uroweb.cz
3. **Saad F, et al.** Long-term efficacy of zoledronic acid for prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Nat Cancer Inst* 2004; 96: 879–882.
4. **Coleman RE.** Metastatic bone disease: Clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 165–176.
5. **Saad F, Markus R, Goessl C.** Targeting the receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK) ligand in prostate cancer bone metastases. *BJU International* 2008; 101: 1071–1075.
6. **Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ.** Receptor activator of nuclear factor B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocrine Reviews* 2008; 29: 155–192.
7. **Demers LM, Costa L, Lipton A.** Biochemical markers and skeletal metastases. *Clin Orthop Relat Res* 2003; 415(Suppl): S138–S147.
8. **Fizazi K, Yang J, Peleg S et al.** Prostate cancer cells-osteoblast interaction shifts expression of growth/survival-related genes in prostate cancer and reduces expression of osteoprotegerin in osteoblasts. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2587–2597.
9. **Shoback D.** Update in osteoporosis and metabolic bone disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 747–753.
10. **Jones DH, Nakashima T, Sanchez OH, et al.** Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL. *Nature* 2006; 440: 692–696.
11. **Fizazi K, Lipton A, Mariette X, et al.** Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1564–1571.
12. **Fizazi K, Bosserman L, Gao G, et al.** Denosumab treatment of prostate cancer with bone metastases and increased urine N-Telopeptide levels after therapy with intravenous bisphosphonates: results of a randomized phase II trial. *J Urol* 2009; 182: 509–516.
13. **Fizazi K, Carducci MA, Smith M, et al.** A randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(Suppl): 18.