

Česká Urologie

CZECH UROLOGY



2015 | ročník/volume 19 | číslo/number 1 | březen | ISSN 1211-8729



Časopis České urologické společnosti ČLS JEP



KROK KUPŘEDU V LÉČBĚ BPH

Hned od začátku

DUODART®
(dutasterid/tamsulosin HCl) tobolky

 Duodart je určen k léčbě pacientů se středně těžkými až těžkými příznaky BPH a ke snížení rizika AUR a chirurgického výkonu.¹

ZKRÁCENÁ INFORMACE

Název přípravku: Duodart 0,5 mg/0,4 mg tvrdé tobolky. **Složení:** Účinné látky dutasteridum 0,5 mg a tamsulosini hydrochloridum 0,4 mg, pomocné látky oranžová žlut (E110), dále viz. SPC. **Léková forma:** Tvrdá tobolka. **Indikace:** Terapie středně těžkých až těžkých příznaků benigní hyperplazie prostaty (BPH). Snížení rizika akutní retence moči a chirurgického výkonu u pacientů se středně těžkými až těžkými příznaky BPH. **Dávkování a způsob podání:** jedna tobolka (0,5 mg/0,4 mg) užívaná perorálně přibližně 30 minut po jídle každý den ve stejnou dobu. Tobolky se mají polykat celé a nemají se žvýkat ani otevírat. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na dutasterid, na jiné inhibitory 5-alfa-reduktázy, tamsulosin, sóju, arašidy* nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku. Podání u žen, dětí a mladistvých. Pacienti s anamnézou ortostatické hypotenze. Těžká hepatální dysfunkce. **Zvláštní upozornění:** Duodart by měl být předepsán po pečlivém zvážení přínosu a rizika a možností alternativní léčby, včetně monoterapie. Před zahájením léčby a v jejím průběhu nutné provádět vyšetření per rectum a další vyšetření na rakovinu prostaty a stavy, které mohou mít stejné příznaky jako BPH. **Srdeční selhání*** Ve dvou čtyřletých klinických studiích byl výskyt srdečního selhání (souhrnný termín zahrnující hlášené příhody, zejména srdečního selhání a kongestivního srdečního selhání) vyšší mezi jednotlivými pacienty kombinací dutasteridu a alfa blokátoru, především tamsulosinu, než mezi jednotlivci, kteří tuto kombinaci neužívali. V těchto dvou klinických studiích byla incidence srdečního selhání nízká ($\leq 1\%$) a variabilní mezi jednotlivými studiemi. **Vliv na PSA*:** Přípravek Duodart způsobuje pokles střední koncentrace PSA přibližně o 50 % po 6 měsících. Pacienti mají mít stanovenou novou výchozí hodnotu PSA po 6 měsících léčby. Poté se doporučuje hodnoty PSA pravidelně monitorovat. Každé potvrzené zvýšení koncentrace PSA v séru od nejnižší hodnoty během léčby přípravkem Duodart může signalizovat přítomnost karcinomu prostaty (zejména high-grade karcinomu) nebo noncompliance pacienta a je třeba jej pečlivě vyhodnotit a to i v případě, kdy jsou hodnoty stále ještě v rozmezí hodnot normálních pro muže neužívající inhibitor 5-alfa-reduktázy. Při interpretaci hodnot PSA u pacientů užívajících dutasterid je třeba zkontrolovat předchozí hodnoty PSA pro porovnání. Léčba přípravkem Duodart nenarušuje použití PSA jako pomocného nástroje při stanovení diagnózy karcinomu prostaty po stanovení nových výchozích hodnot PSA. Poměr volného k vázanému PSA zůstává konstantní i pod vlivem přípravku Duodart. **Karcinom prostaty a high-grade tumory*** Výsledky studie REDUCE u mužů se zvýšeným rizikem karcinomu prostaty ukázaly vyšší incidenci karcinomu prostaty s Gleason skóre 8-10 u mužů léčených dutasteridem ve srovnání s placebem. Vztah mezi dutasteridem a high-grade karcinomem prostaty není zatím objasněn. **Neoplazie prsu*** U mužů užívajících dutasterid v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byl hlášen karcinom prsu. Lékaři mají poučit své pacienty, aby jakékoli změny prsní tkáně, jako jsou bulky nebo výtok z bradavky, neprodleně nahlásili. V současné době není zřejmé, zda mezi výskytem karcinomu prsu u mužů a dlouhodobým užíváním dutasteridu existuje kauzální souvislost. K léčbě pacientů se **závažnou poruchou renálních funkcí** (clearance kreatininu <10 ml/min) nebo s **mírnou až středně těžkou hepatální dysfunkcí**

by se mělo přistupovat s opatrností. V průběhu léčby tamsulosinem se může objevit **snížení krevního tlaku**, vzácně i **synkopa**. V průběhu operace katarakty byl u některých pacientů současně nebo v minulosti léčených tamsulosinem pozorován **syndrom plovoucí duhovky (IFIS)**. IFIS může vést ke zvýšení množství komplikací v průběhu chirurgického výkonu. Zahájení léčby přípravkem Duodart u pacientů plánovaných k operaci katarakty se proto nedoporučuje, dále viz. SPC. Dutasterid se vstřebává kůží, proto je nutno zabránit styku žen, dětí a mladistvých s prosakujícími tobolkami. Duodart obsahuje oranžovou žlut (E 110), která může způsobovat alergické reakce. **Fertilita:** Dutasterid ovlivňuje vlastnosti spermatu. Možnost snížení mužské fertility nelze vyloučit. Jako ostatní inhibitory 5alfa-reduktázy, dutasterid inhibuje přeměnu testosteronu na dihydrotestosteron a je-li podán gravidní ženě s plodem mužského pohlaví, může inhibovat vývoj vnějšího mužského pohlavního ústrojí plodu. Je-li nebo může-li být pacientova sexuální partnerka těhotná, doporučuje se, aby pacient zabránil kontaktu své partnerky se spermatem tím, že bude používat kondom. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Duodart ženám je kontraindikováno. Není známo, zda se dutasterid nebo tamsulosin vylučují do lidského mléka. **Interakce:** Dlouhodobé souběžné podávání dutasteridu s léčivými, která jsou silnými inhibitory izoenzymu CYP3A4 (např. ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol, perorálně podávaný ketokonazol) může zvýšit sérové koncentrace dutasteridu. Při zvýšené expozici dutasteridu není větší inhibice 5alfa-reduktázy pravděpodobná. Zaznamenali-li se však nežádoucí účinky, má se zvážit snížení frekvence dávkování dutasteridu. Dutasterid neměl vliv na farmakokinetiku warfarinu ani digoxinu. Společné podávání tamsulosin-hydrochloridu s léky, které mohou snižovat krevní tlak, může vést k znásobení hypotenzních účinků. Při podávání dutasteridu/tamsulosinu v kombinaci s cimetidinem je nutná opatrnost, protože může vést ke snížení clearance a zvýšení AUC tamsulosinu. **Nežádoucí účinky:** Erektální dysfunkce, poruchy ejakulace, snížené libido, zvržení a/nebo bolestivost prsu, citlivost bradavek, závratě. **Skladování:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline s.r.o., Praha, Česká republika. **Balení:** 7, 30, 90 tvrdých tobolek **Registrační číslo:** 87/349/10-C. **Datum první/prodloužení registrace:** 5. 5. 2010. **Datum poslední revize textu:** 17. 2. 2012 Lék je vázán na lékařský předpis a je hrazen z veřejného zdravotního pojištění (přesné podmínky úhrady jsou uvedeny na adrese www.sukl.cz). Před použitím léku si prosím přečtete úplný Souhrn údajů o přípravku na www.gskkompodium.cz nebo se obraťte na společnost GSK s.r.o. Poslední aktualizace jsou vyznačené*. Případné nežádoucí účinky nám prosím nahláste na cz.safety@gsk.com. Zkrácená informace je platná ke dni vydání materiálu 1. 8. 2014.

Reference:

1) SPC Duodart 2010

BPH = benign prostate hyperplasia = benigní hyperplazie prostaty
AUR = acute urinary retention = akutní retence moči

URIVAC®

doplňěk stravy

originální patentovaný
přípravek

obsahuje lyzát z nejčastějších
bakteriálních původců
urologických zánětů

používá se u dospělých
a dětí od 7 let

byl vyvinut ve spolupráci
s Lékařskou fakultou
Univerzity Palackého
v Olomouci

je vyráběn
z přírodních materiálů

obsahuje v jednom
balení dávku
na tři měsíce



www.urivac.cz

Žádejte ve své lékárně.

Před použitím si pozorně přečtěte příbalový leták.
Neslouží jako náhrada pestré stravy.

Bližší informace o doplňku stravy získáte na adrese:



Výrobce:
Bioveta, a. s.,
Medical Department
Ivanovice na Hané



S&D Pharma CZ, spol. s r.o.
Písnická 22, 142 00 Praha 4
tel: +420 296 303 370
www.sdpharma.cz

EDITORIAL

Vážení čtenáři a spolutvůrci časopisu Česká urologie,
oficiálního časopisu České urologické společnosti

Milan Hora 9

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Vliv volných radikálů na fertilitu muže a možnosti léčby

Lukáš Bittner, Matúš Chocholatý, Marcela Čechová, Tomáš Zima, Robert Grill 11

Onkologická léčba karcinomu penisu z pohledu radiačního onkologa

Hana Stankušová 19

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Imunostimulace polybakteriálním lyzátem (Urivac®)

v prevenci recidivujících infekcí dolních močových cest

Miroslav Hanuš, Michaela Matoušková, Vlasta Králová, Jan Hiblbauer jr., Jakub Szewczyk,
Radek Sýkora, Riad Sabra, Peter Tomašík, Jiří Paseka 33

Význam stanovení močové hladiny TATI (tumour associated trypsin inhibitor) pro diagnostiku
a prognózu tumorů močového měchýře

Michael Pešl, Viktor Soukup, Marko Babjuk, Otakar Čapoun, Zuzana Vaňová, Pavel Dundr, Tomáš Hanuš 44

Komunikace mezi urologem a pacientem s rakovinou prostaty v průběhu lékařské konzultace

Laura Janáčková 51

Komplikace po radikální prostatektomii otevřeným a laparoskopickým přístupem,
srovnání výsledků podle Clavienova systému klasifikace

Petr Morávek, Miloš Brodák, Josef Košina, Abdulbaset Hafuda, Petr Prošvic, Hynek Šafránek, Petr Morávek jr. 56

KAZUISTIKY

Komplikace po lokální aplikaci cizorodého materiálu do podkoží penisu

Kristýna Kalusová, Ivan Trávníček, Lada Eberlová, Kristýna Pivovarovčíková, Ondřej Hes, Viktor Eret, Tomáš Pitra, Milan Hora . . . 64

Emfyzematózní pyelonefritida – popis šesti případů

Petr Prošvic 69

Rychle progredující uroteliální tumor pánvičky levé ledviny s trombózou vena cava inferior

Barbora Látalová, Michal Grepl, Filip Čtvrtlík, Igor Hartmann, Aleš Vidlář 78

VIDEO

Jednoportová laparoskopická (LESS-laparo-endoscopic single-site surgery) nefrektomie

Milan Hora, Vitor Eret, Petr Stránský, Tomáš Ůrge, Jiří Ferda, Ondřej Hes. 83

INFORMACE

Zpráva z kongresu PragueOnco 2015 – Sekce karcinom prostaty

Otakar Čapoun 86

Zimní urologické sympozium ve Špindlerově Mlýně

Klára Havlová, Marcela Čechová, Kateřina Dušková. 89

NEKROLOG

Dne 22. ledna 2015 nás ve věku 74 let náhle opustil doc. MUDr. Miroslav Hanuš, CSc.

Ivan Kawaciuk, Michaela Matoušková 92



 **Diphereline® S.R. 11,25 mg**

HEXVIX®



Ipsen Pharma o.s, Evropská 136, 160 00 Praha 6
tel.: 242 481 821, fax: 242 481 828, www.ipsen.cz

EDITORIAL

Dear readers of and contributors to „Česká urologie“ (Czech Urology),
the official journal of the Czech Medical Association

Milan Hora 9

REVIEW ARTICLE

Effects of free radicals on male fertility and available treatment

Lukáš Bittner, Matúš Chocholatý, Marcela Čechová, Tomáš Zima, Robert Grill 11

Oncological treatment of penile cancer from the point of view of radiation oncologist

Hana Stankušová 19

ORIGINAL ARTICLE

Immunostimulation with polybacterial lysate (Urivac®)
in preventing recurrent lower urinary tract infections

Miroslav Hanuš, Michaela Matoušková, Vlasta Králová, Jan Hiblbauer jr., Jakub Szewczyk,
Radek Sýkora, Riad Sabra, Peter Tomašík, Jiří Paseka 33

Urine tumour associated trypsin inhibitor (TATI) in diagnosis and prognosis
of transitional cell carcinoma of the bladder

Michael Pešl, Viktor Soukup, Marko Babjuk, Otakar Čapoun, Zuzana Vaňová, Pavel Dundr, Tomáš Hanuš 44

Communication between a urologist and a prostate cancer patient during physician consultation

Laura Janáčková 51

The complications following radical prostatectomy via open or laparoscopic approach,
a comparison of results according to the Clavien system scale

Petr Morávek, Miloš Brodák, Josef Košina, Abdulbaset Hafuda, Petr Prošvic, Hynek Šafránek, Petr Morávek jr. 56

CASE REPORT

Complications following local application of inorganic material into the subcutaneous tissue of penis

Kristýna Kalusová, Ivan Trávníček, Lada Eberlová, Kristýna Pivovarcíková, Ondřej Hes, Viktor Eret, Tomáš Pitra, Milan Hora . . . 64

Emphysematous pyelonephritis – description of six cases

Petr Prošvic 69

Rapid progression of transitional cell carcinoma of left kidney with thrombosis of vena cava inferior

Barbora Látalová, Michal Grepl, Filip Čtvrtlík, Igor Hartmann, Aleš Vidlář 78

VIDEO

LESS (laparo-endoscopic single-site surgery) nephrectomy

Milan Hora, Vitor Eret, Petr Stránský, Tomáš Ůrge, Jiří Ferda, Ondřej Hes 83

INFORMATION

A Report from the 2015 PragueOnco Congress – the Prostate Cancer Section

Otakar Čapoun 86

Winter Urology Symposium in Špindlerův Mlýn

Klára Havlová, Marcela Čechová, Kateřina Dušková 89

NECROLOGY

Assoc. Prof. Miroslav Hanuš, M.D., CSc. died suddenly at age 74 on 22nd January 2015

Ivan Kawaciuk, Michaela Matoušková 92

ŠÉFREDAKTOR / EDITOR-IN-CHIEF

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

VÝKONNÁ REDAKČNÍ RADA / EXECUTIVE EDITORIAL BOARD

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

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

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

doc. MUDr. Jan Krhut, Ph.D. / Urologické oddělení FN Ostrava

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

REDAKČNÍ RADA / EDITORIAL BOARD

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

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

doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D. / Onkologické oddělení FTN Praha

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

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

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

doc. MUDr. Richard Fiala, CSc., FEBU, FRCS / Causeway Hospital, Coleraine, UK

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

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

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

prof. MUDr. Ondřej Hes, Ph.D. / Šiklův patologicko-anatomický ústav, LF UK a FN Plzeň

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

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

MUDr. Michaela Matoušková / Urocentrum Praha

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

MUDr. Vladimír Novotný, PhD. / Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Dresden

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

prof. MUDr. Dalibor Pacík, CSc. / Urologická klinika FN Brno

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

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

doc. MUDr. Peter Weibl, Ph.D. / Universitätsklinik für Urologie, Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien, Rakousko

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

Peter Zvara, M.D., Ph.D. / The University of Vermont, Division of Urology, USA

Česká urologie

2015 – ročník/volume 119

ISSN 1211-8729

www.czechurol.cz

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

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

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

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

Rukopisy: Posílejte prostřednictvím redakčního systému ACTAVIA na webových stránkách

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

Grafická úprava a sazba: Milan Matoušek, DTP Solen

Inzerce: Mgr. Nikol Bartlová, Urologická klinika UK 2. LF a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, sekr@cus.cz

Redakční uzávěrka tohoto čísla: 31. 3. 2015



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

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



*Někteří vidí inovace,
my vidíme skutečné
řešení a úsměvy pacientů.*

Natahovací kalhotky TENA Pants s ConfioFit™ poskytují spolehlivou ochranu při středním až těžkém úniku moči a zároveň podporují samostatnost a důstojnost jejich uživatelů. Snadné oblékání a svlékání pomůcky umožňuje použití toalety a přispívá tak k podpoře maximální možné míry kontinence.

TENA Pants s ConfioFit™

Lépe tvarované pro větší pohodlí a diskrétnost

Revoluční tvar absorpčního jádra ve tvaru „W“ s novou absorpční technologií pro tenčí, diskrétnější a pohodlnější ochranu.

Jemnější, dermatologicky testované materiály pro příjemné nošení.

Upravený střih nohaviček pro snadnou manipulaci.

Vylepšené dvojité bariérky pro zajištění lepší ochrany před protečením.



Pro více informací volejte bezplatnou TENA infolinku 800 770 700 nebo navštivte www.TENACZ.cz.

VÁŽENÍ ČTENÁŘI A SPOLUTVŮRCI ČASOPISU ČESKÁ UROLOGIE, OFICIÁLNÍHO ČASOPISU ČESKÉ UROLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

Dovolte, abych se ujal editoriału prvního čísla České urologie v roce 2015 osobně. Naši trvalou snahou je vydávat kvalitní urologický časopis v českém jazyce zaměřený zejména na původní vědecké práce umožňující výměnu zkušeností mezi urologickými i jinými pracovišti v České republice. Chceme pomáhat začínajícím mladším autorům se získáním zkušeností s vědeckými články, aby byli poté lépe připraveni na mezinárodní konkurenci v zahraničních časopisech s faktorem impaktu (IF). Vedle původních prací chceme v omezeném množství vydávat i kvalitní přehledové články jako zdroj informací o aktuálních tématech v urologii a oborech souvisejících.

Jako posun v práci časopisu vidíme čtyři základní okruhy k řešení:

- 1) změna formy směrem k většímu uplatnění moderních technologií,
- 2) uvedení časopisu do světových prestižních databází (zejména PubMed, SCOPUS),
- 3) sjednocení urologických časopisů na území ČR a SR v jeden vysoce kvalitní a konkurenceschopný silný časopis,
- 4) zapojení co nejširšího okruhu kolegů z celé ČR event. i SR do tvorby společného časopisu.

Bodu 4 se dnes nechci věnovat, byť je to téma stále žhavé. Ohledně bodu 3 jsme vedli řadu jednání s představiteli ostatních časopisů v rámci ČR a SR, bohužel zatím bez úspěchu (hodně převládají partikulární zájmy), takže se projekt jednoho silného časopisu na území bývalého Československa zatím odsouvá. K bodu 2 (databáze) mohu sdělit, že jsme, jak jsem vás informoval již dříve, činili kroky k zavedení do daných databází, bohužel, zatím neúspěšně, nicméně se o to chceme do budoucna znovu pokusit (vy nám v tom můžete pomoci zejména kvalitními původními pracemi). A u bodu 1 hledáme řadu let vhodného spojení. Všichni sledujeme, jak vypadají špičkové mezinárodní urologické časopisy, řada z nás v nich pracuje v různých funkcích (jako autoři, recenzenti a někteří dokonce jako editoři) a vidíme tedy i pod pokličku, jak se takový časopis dělá. Takže máme dost přesnou představu, jak by měla být Česká urologie ze strany nakladatele vedena. Zahraniční nakladatel ale není schopen komunikovat v českém jazyce a hlavně, nemáme finanční prostředky na tak špičkový servis. Proto jsme hledali levnější českou cestu. Dřívější nakladatel nám nebyl schopný nabídnout dostatečně kvalitní servis. Proto jsme hledali dále. Vcelku logicky se nabízí, že by takový servis měla nabídnout Česká lékařská společnost J. E. Purkyně. Bohužel tomu tak není. Snad nyní pod novým vedením se dočkáme změn i na poli vydávání vědeckých časopisů. Neoptimálnější nabídku jsme našli u společnosti Solen. Tato společnost byla nakladatel České urologie již dříve, konkrétně do roku 2007. Služby Solen v současné době v ČR nemají příliš konkurenci a nejvíce se blíží zmiňovaným prestižním světovým nakladatelstvím. A tak od roku 2015 budeme tedy mít novou podobu našeho časopisu.

Zde krátce v bodech zmíním to nejdůležitější:

- časopis bude vycházet pouze v elektronické podobě (není problém jej vedle toho paralelně vydávat i ve formě tištěné, ale je to otázka financí, které by ČUS chyběly jinde),
- časopis bude mít modernizovaný design,
- budou zařazována i videa (díky novému systému Actavia umožňujícímu vkládat doplňkové materiály, jako jsou právě videa a grafika ve vysokém rozlišení),
- začne konečně fungovat elektronický redakční systém, což s sebou přináší mj. možnost odesílání článků do recenzního řízení on-line, automatické hlídání termínů pro redakci, autory i recenzenty atd.,
- u článků dojde k elektronickému propojení citací na PubMed i na originální zdroj formou hypertextových odkazů,

- citace jednotlivých článků (bibliografických dat) z České urologie bude možno exportovat do správců citací (EndNote, RefWorks, RefMan, BibTeX,...),
- přijaté rukopisy budou okamžitě finálně zpracovány a umístěny na webové stránky časopisu, pouze bez finální citace (tzv. forma Epub ahead of print),
- nová podoba časopisu by měla umožnit lepší prohlížení na tabletech a chytrých telefonech, přibudou ikony pro sociální sítě.

Doufáme, že se vám nová podoba našeho časopisu bude líbit a samozřejmě se těšíme, že na jeho podobě budete s námi co nejaktivněji spolupracovat.

Za redakční řadu České urologie a za výbor ČUS

Váš Milan Hora
šéfredaktor časopisu Česká urologie a místopředseda ČUS
www.czechurol.cz
V Plzni 23. 2. 2015

VLIV VOLNÝCH RADIKÁLŮ NA FERTILITU MUŽE A MOŽNOSTI LÉČBY

EFFECTS OF FREE RADICALS ON MALE FERTILITY AND AVAILABLE TREATMENT

Lukáš Bittner^{1,4}, Matúš Chocholatý², Marcela Čechová², Tomáš Zima³, Robert Grill¹

¹Urologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

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

³Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha

⁴Iscare IVF, Praha

Došlo: 7. 10. 2014

Přijato: 13. 11. 2014

Kontaktní adresa:

MUDr. Lukáš Bittner, FEBU, FECSM
Urologická klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
e-mail: lukas.bittner@fnkv.cz

Střet zájmů: žádný.

Prohlášení o podpoře:

Zpracování tohoto sdělení nebylo podpořeno žádnou společností.

SOUHRN

Bittner L. Vliv volných radikálů na fertilitu muže a možnosti léčby.

Příčina neplodnosti infertilního páru v polovině případů stojí na straně muže. Oxidační stres je jedním z důvodů zhoršené plodnosti muže. Článek rozebírá etiologii a mechanismus vzniku oxidačního stresu a shrnuje současné poznatky o možnostech diagnostiky a léčby oxidačního stresu spermií.

KLÍČOVÁ SLOVA

Antioxidanty, mužská neplodnost, spermie, oxidační stres, volné radikály.

ABSTRACT

Bittner L. Influence of free radicals on male fertility and possibilities of treatment.

In half of the cases of infertility in infertile pairs is due to the pathology of the man. Oxidative stress is one of the reasons of impaired fertility in a male. This article analyses the etiology and mechanism of oxidative stress and summarizes the current state of knowledge regarding the diagnostics options and treatment of oxidative stress of sperm.

KEY WORDS

Antioxidants, free radicals, male infertility, sperm, oxidative stress.

.....

ÚVOD

V rozvinutých zemích je možno 10–17 % párů označit za neplodné (1), s tím, že neplodnost je definována jako »Neschopnost sexuálně aktivního páru,

bez použití antikoncepce, spontánně počít těhotenství během jednoho roku». Jeden z osmi párů má obtíže s početím prvního potomka a jeden z šesti párů zažívá obtíže s početím následujícího dítěte. Tři procenta žen zůstávají nedobrovolně bezdětné a 6 % žen žijících v páru nemůže mít tolik dětí, kolik by si přálo (2). Při hledání příčiny neplodnosti, je u 50 % párů identifikován čistě mužský faktor neplodnosti nebo kombinace mužského a ženského faktoru (3).

Existuje mnoho prokázaných a dobře definovaných příčin mužské subfertility a oxidační stres je jednou z nich. První, kdo poukázal na možnost poškození spermií oxidačním stresem, byl MacLeod v roce 1943. Publikoval svá pozorování, při kterých ztrácely spermie motilitu za kultivace s vysokou koncentrací kyslíku a po přidání antioxidační katalázy byla motilita spermií v tomto prostředí ochráněna (4). Teprve až Jones a jeho spolupracovníci v roce 1979 objasnili mechanismus, kterým byla pohyblivost spermií redukována. Prokázali pokles flexibility spermatických membrán způsobený peroxidací volnými kyslíkovými radikály (5). Dle současných poznatků je u 30–80 % neplodných mužů oxidační stres identifikován jako hlavní nebo přispívající faktor infertility (6).

REAKTIVNÍ FORMY KYSLÍKU

Volné kyslíkové radikály a „Reaktivní formy kyslíku“ (Reactive Oxygen Species – ROS) jsou definovány jako molekuly či atomy, které mají alespoň jeden nepárový elektron a jsou schopny oxidovat biomolekuly. Zdroje kyslíkových radikálů ve spermatu mohou být jak vnitřní, jejichž producenty jsou spermatozoa, tak zevní, které jsou například produkovány leukocyty.

Volné radikály jsou běžnou součástí aerobního metabolismu, jsou vytvářeny třeba během oxidační fosforylace v mitochondriích. Jejich nepárový elektron může přispět k oxidaci biomolekul, jako jsou aminokyseliny, proteiny a lipidy, v buněčných membránách. Mezi primární formy kyslíkových radikálů patří **superoxid** $O_2^{\cdot-}$, který vzniká přidáním elektronu k molekule kyslíku O_2 . Superoxid

může být konvertován do sekundárních forem, jakými jsou **peroxylový radikál** $ROO^{\cdot}$, **hydroxylový radikál** $\cdot OH$ a **peroxid vodíku** H_2O_2 . Zde je nutno poukázat na to, že ne všechny reaktivní formy kyslíku jsou volnými radikály. Peroxid vodíku postrádá volný elektron, tedy nevyhovuje definici „radikálu“, ale patří mezi ROS. Kromě již zmíněných kyslíkových radikálů známe i mnohé další, jako jsou **hydroperoxyl** $HO_2^{\cdot}$, **alkoxyl** $RO^{\cdot}$. Ne všechny volné radikály musejí být odvozeny od kyslíku, existuje celá skupina molekul odvozených od dusíku, které jsou nazývány reaktivní formy dusíku (reactive nitrogen species – RNS).

MOŽNOSTI STANOVENÍ PŘÍTOMNOSTI VOLNÝCH RADIKÁLŮ V EJAKULÁTU

Existuje několik metod přímého či nepřímého stanovení přítomnosti volných radikálů v ejakulátu. Mezi nejvíce rozšířené modalit patři chemiluminiscenční značení, které je schopno vyjádřit oxidačně-redukční potenciál spermatozoí (7). Tato technika za použití luminolu jako sondy je schopna kvantifikovat jak extracelulární, tak intracelulární množství volných radikálů. Luminol je nenabitá částice, která je schopna volně procházet buněčnou membránou a reaguje s peroxidem vodíku, hydroxylovými anionty i superoxidovými anionty. Při použití lucigeninu, což je pozitivně nabitá částice nepermeabilní pro buněčnou membránu, je možno kvantifikovat pouze přítomnost superoxidových aniontů v extracelulárním prostoru.

OCHRANA PŘED VOLNÝMI RADIKÁLY A VZNIK OXIDAČNÍHO STRESU

K ochraně tkání před působením volných radikálů lidské tělo disponuje četnými enzymatickými a neenzymatickými antioxidačními mechanismy.

Mezi nejšířeji zastoupené antioxidační enzymy v mužském ejakulátu patří superoxid dismutáza a kataláza, což jsou metaloenzymy schopné deaktivovat superoxidové radikály a peroxid vodíku na kyslík a vodu. Glutathion peroxidáza přispívá k redukci peroxidu vodíku a využívá glutathion jako donora elektronů. Neenzymatické antioxidan-ty přítomné v seminální tekutině jsou vitaminy E a C, glutathion, flavonoidy a albumin (8). Ochranu před peroxidací lipidů buněčných membrán přechodnými kovy poskytují chelační látky, jako je transferin, laktoferin a ceruloplazmin, které jsou také zastoupeny v seminální plazmě (9).

Během spermatogeneze je určitá koncentrace volných radikálů nutností. Jejichž působení je součástí přípravy spermií ke kapacitaci. Reaktivní formy kyslíku stimulují akrosomální reakci a hyperaktivaci spermií a fosforylaci tyrosinu nutnou k vazbě na zona pellucida (10).

Oxidační stres tedy nastává jen v případech nevyrovnaného poměru mezi koncentrací volných radikálů a antioxidačních mechanismů. Oxidační stres vede i k aktivaci transkripčních faktorů a signálních cest a k uvolňování cytokininů a chemokininů v rámci imunitní odpovědi. Ale i naopak

oxidační stres spermií může být vyvolán působením zánětu. Nejčastěji přítomností leukocytů, a jak mnohé studie dokládají, i zvýšenou přítomností prozánětlivých cytokininů v seminální plazmě, které předcházejí zvýšení koncentrace volných radikálů. Mezi tyto molekuly patří TNF- α , IL-8 a IL-6.

Prokázané příčiny oxidačního stresu spermií potenciálně vedoucí k mužské infertilitě shrnuje tabulka 1.

DŮSLEDKY PŮSOBNÍ OXIDAČNÍHO STRESU NA LIDSKÉ SPERMIE

Peroxidace lipidů

Lipidové složení plazmatických membrán savčích spermií se významně liší od složení somatických buněk. U spermií je velmi vysoké zastoupení fosfolipidů, sterolů, nasycených mastných kyselin a polynenasycených mastných kyselin. Membránové lipidy jsou zodpovědné za změny probíhající v buněčné stěně spermií od maturace v nadvarleti až po kapacitaci v reprodukčním ústrojí ženy. A právě

Tab. 1. Prokázané příčiny oxidačního stresu spermií, převzato z (40)

Table 1. Established causes of sperm oxidative stress potentially leading to male factor infertility, adopted from (40)

Životní styl	Autoimunní
Kouření	Chronická prostatitis
Neplnohodnotná strava	Vazektomie
Psychický stres	Testikulární
Obezita	Torze varlete
Alkohol	Varikokéla
Stárnutí	Kryptorchismus
Životní prostředí	Tumory varlete
Znečištění	Idiopatické
Těžké kovy	Iatrogenní
Zvýšená teplota	Medikamentózní
Plasticizéry	Centrifugace, kryoprezervace spermatu
Pesticidy	Chronické choroby
Herbicide	Hemoglobinopatie
Infekce	Diabetes
Systémové infekce	Chronické choroby ledvin
Infekce urogenitálního traktu	Hyperhomocysteinémie

peroxidace lipidů buněčné stěny je považována za klíčový mechanismus, kterým oxidační stres ovlivňuje spermie, snižuje jejich motilitu, znesnadňuje fúzi s oocytem, a tím způsobuje neplodnost (11).

Poškození DNA

Základními mechanismy ochrany spermatické DNA před poškozením volnými radikály je její zahuštění sbalení a přítomnost antioxidantů v seminální plazmě (12). V důsledku oxidačního stresu však může dojít k poškození DNA, které se nejčastěji projevuje jako zlomy šroubovice, modifikace bází a zkracování telomer. Publikované studie ukazují, že až 80 % de novo vzniklých strukturních chromozomálních aberací embryí je lokalizováno v otcovských chromozomech (13).

Indukce apoptózy

Míra programované buněčné smrti zralých spermatozoí souvisí s hladinou volných radikálů. A hladiny kaspázy 3 a 9, což jsou cysteinproteázy podílející se na řízení apoptózy, jsou zvýšené v seminální plazmě u pacientů se sníženou plodností a jejich hladiny pozitivně korelují s koncentrací volných radikálů (14).

Vliv varikokély na oxidační stres spermií

Incidence varikokély se zvyšuje s věkem. 7 % prepubertálních a 10–25 % postpubertálních mladých mužů trpí varikokélou (15). V dospělém věku může být identifikována až u 43 % mužů (16). Varikokélu je možné prokázat u 35 % mužů s primární infertilitou a až u 80 % mužů s infertilitou sekundární (17). Varikokéla signifikantně zvyšuje míru oxidačního stresu varlat a stejně tak byla metaanalýzou dat prokázána i nižší hladina antioxidační enzymatické aktivity postižených varlat (18).

Několik studií potvrdilo, že chirurgické řešení varikokély je velmi efektivní a že je schopno redukovat hladinu seminálních volných radikálů a zlepšit integritu DNA spermií (19, 20). Velká metaanalýza studií hodnotících přínos varikokélektomie provedená Marmarem v roce 2007 prokázala, že pacientům po operaci se sníží hladina volných radikálů ve spermatu a získají signifikantně vyšší šanci na spontánní koncepci (21).

Antioxidanty, mechanismus jejich působení a vliv na fertilitu muže

Dosud nebyly zavedeny žádné standardizované markery, které by byly schopny identifikovat pacienty, jež by profitovali z léčby antioxidanty, stejně tak neexistují ani běžně dostupná klinická vyšetření, která by byla schopna stanovit celkovou antioxidační kapacitu pacienta. Proto léčba antioxidanty zůstává stále léčbou empirickou, ať už se jedná o podávání skavengerů volných radikálů ve formě léků či výživových doplňků. Užívané látky s prokázaným antioxidačním potenciálem jsou následující:

Kyselina askorbová, vitamin C

Jedná se o monosacharid, který slouží jako substrát antioxidačnímu enzymu askorbát peroxidáze. Chrání lipoproteiny od poškození peroxylovým radikálem a také napomáhá obnovování vitaminu E. Kyselina askorbová hraje důležitou antioxidační roli ve fyziologických koncentracích, ale při zvýšení koncentrace může docházet k její autooxidaci, a tím i zvýšení počtu volných radikálů (22).

Koncentrace vitaminu C je v seminální plazmě desetkrát vyšší než v séru (23), což nejspíše nasvědčuje jeho důležité úloze v mužské reprodukci. Taktéž bylo prokázáno, že koncentrace seminálního vitaminu C signifikantně klesá při vzestupu množství volných radikálů (24). Studie se 75 kuřáky, kteří byli náhodně rozděleni do 3 skupin užívajících placebo, 200 mg a 1 000 mg vitaminu C denně, prokázala signifikantní zlepšení morfologie spermií v podskupině s 1 000 mg vitaminu, ale beze změny v ostatních skupinách. Limitem této studie je, že se nejednalo jen o infertilní muže (25).

α tokoferol, vitamin E

Ze všech tokoferolů má α tokoferol nejvyšší biologickou aktivitu a je jedním z nejdůležitějších antioxidantů schopných přímo neutralizovat superoxidové anionty hydroperoxylové a hydroxylové radikály. Má se za to, že vitamin E hraje zásadní roli v ochraně membrán spermií, jež jsou velmi náchylné k poškození oxidačním stresem. Vitamin E má i protizánětlivé účinky a tak je schopen redukovat i oxidační stres způsobený leukocyty.

Je možno nalézt studie, které hodnotily schopnost vitamínu E ochránit spermatickou membránu před oxidačním stresem, stanovením koncentrace malondialdehydu (MDA), markeru poškození buněčných membrán, v závislosti na podávání vitamínu E. Například Geva popsal, že 200 mg vitamínu denně znatelně snížilo hladiny MDA ve spermatu již po měsíčním užívání a že došlo ke zlepšení fertilizačního potenciálu těchto spermií v IVF procesu (26).

Koenzym Q10

Je v tucích rozpustná molekula, která je běžnou součástí dýchacího řetězce a působí jako účinný scavenger volných radikálů zejména buněčných membrán. Koenzym Q10 (CoQ10) existuje ve dvou formách, v redukované, nazývaný ubiquinol a v oxidované – ubiquinon. Poměr ubiquinol/ubiquinon v seminální plazmě byl identifikován jako spolehlivý marker oxidačního stresu a byla prokázána jeho pozitivní korelace se sníženou motilitou spermií a jejich abnormální morfologií (27). A taktéž byla již dříve prokázána snížená hladina CoQ10 u patospermiků (28).

Studie na 22 idiopatických astenozoospermích zdokumentovala signifikantní zvýšení seminální hladiny CoQ10 a zlepšení motility spermií po šesti měsících podávání 200 mg CoQ10 denně. Ke změnám v počtu a morfologii spermií nedošlo (29). Identické výsledky byly pozorovány i ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii z roku 2009 (30).

Selen a zinek

Selen (Se) a zinek (Zn) jsou často řazeny mezi antioxidanty, ale samy o sobě nemají žádnou antioxidační aktivitu, ale jsou součástí antioxidačních metaloenzymů. Selen je nutný k funkci glutathion peroxidázy (GPX) a je i součástí thiol peroxidázy, jež zvyšuje stabilitu spermatického chromatinu. Zinek spolu s mědí jsou součástí superoxid dismutázy. Dodávání těchto mikronutrientů má opodstatnění jen v oblastech, které trpí karencí Se a Zn, při jejich nadměrném příjmu může paradoxně docházet ke zhoršování spermioqramu (31). Ač Evropa celkově nepatří mezi oblasti s nedostatkem selenu,

v některých státech je příjem selenu nízký a mezi ně patří i Česká republika. Doporučená plazmatická hladina selenu je 70–90 µg/l a dle výzkumů Klíčaly a spol. se hladina selenu v plazmě v ČR pohybuje mezi 42–65 µg/l (32).

Safarinejad ve své placebem kontrolované dvojité zaslepené studii podával 200 µg selenu denně skupině 468 mužů s idiopatickou oligoastenoteratozoospermii. Za šest měsíců terapie došlo k signifikantnímu zvýšení hladiny selenu v seminální plazmě i zvýšené aktivity GPX a ke zlepšení všech parametrů spermioqramu s jasnou pozitivní korelací k hladině seminálního selenu (33).

Terapeutický přínos podávání Zn popisuje Omu. Skupina 11 astenozoospermiků, kterým bylo podáváno 400 mg sulfátu zinku denně, po třech měsících prokazovala zlepšení parametrů spermioqramu, snížení hladiny oxidačního stresu a snížení fragmentace spermatické DNA (34).

Glutathion, N-acetylcystein

Glutathion je cystein obsahující tripeptid, jehož thiolová skupina mu dává možnost být reverzibilně oxidován a redukován. Je produkován ve zvýšeném množství v nadvarleti. Při perorálním užívání se špatně vstřebává v trávicím traktu a i při podávání vysoké dávky 3 g denně nedochází ke zvýšení jeho cirkulujících hladin (35). Na endogenní hladinu glutathionu pozitivně působí zvýšený perorální příjem cysteinu, který může být podáván ve formě N-acetylcysteinu (NAC).

Placebem kontrolovaná studie, která hodnotila parametry spermioqramu po třech měsících užívání 600 mg NAC denně, prokázala jen malé zlepšení v motilitě spermií, ale žádnou změnu v jejich koncentraci a morfologii (36).

Při intramuskulárním podávání glutathionu v dávce 600 µg ob den bylo v placebem kontrolované, dvojité zaslepené studii po dvou měsících užívání zjištěno zlepšení motility a morfologie spermií, ale beze změny v jejich koncentraci (37).

Kombinované přípravky

Vzhledem k faktu, že jednotlivé antioxidační mechanismy se vzájemně doplňují, je vhodné ke zlepšení celkové antioxidační kapacity podá-

Tab. 2. *Název přípravku / Množství účinných látek v denní dávce udávané výrobcem***Table 2.** *Name of remedy / Composition reported by manufacturer*

Název přípravku Name of remedy	Výrobce Manufacturer	Množství účinných látek v denní dávce udávané výrobcem Composition reported by manufacturer
B-Daddy®	Pharma Nord	koenzym Q10 100 mg, Se 100 µg
Fertilan®	Sanamed	vit. B6 1,4 mg, vit. B9 200 µg, vit. B12 2,5 µg, vit. C 12 mg, Cu 1,5 mg, vit. E 12 mg, extrakt maca 100 mg, extrakt z kořene ženšenu 60 mg, koenzym Q10 10 mg, L-arginin 250 mg, L-karnitin 250 mg, mateří kašička 166 mg, Mn 3 mg, Se 55 µg, Zn 10 mg
FertilMan®	Etani	vit. B2 2 mg, vit. B3 20 mg, vit. B6 10 mg, vit. B9 400 µg, vit. B12 6 µg, vit. C 100 mg, vit. E 20 mg, Fe 15 mg, vit. K 70 µg, L-arginin 250 mg, L-aurin 50 mg, Mg 150 mg, Se 50 µg, Zn 15 mg
PROfertil®	Lenus Pharma	vit. B9 800 µg, vit. E 120 mg, glutathion 80 mg, koenzym Q10 15 mg, L-karnitin 440 mg, L-arginin 250 mg, Se 60 µg, Zn 40 mg
ProXeed®	Sigma-Tau	vit. B9 400 µg, vit. B12 3 µg, vit. C 180 mg, kys. citronová 100 mg, koenzym Q10 40 mg, L-karnitin 2 g, acetyl L-karnitin 1 g, fruktóza 2 g, Se 100 µg, Zn 20 mg
Reproman®	ZM – Tech	vit. B2 1,1 mg, vit. B3 16 mg, vit. B9 400 µg, vit. C 80 mg, vit. E 12 mg, extrakt maca 1000 mg, ginkgo 60 mg, koenzym Q10 60 mg, kotvičník 1000 mg, Se 40 µg, Zn 15 mg

vat více antioxidačních látek najednou. Z tohoto předpokladu vychází většina výrobců výživových doplňků, kteří produkují přípravky na podporu mužské plodnosti. Přehled těchto výživových doplňků na českém trhu i s jejich složením uvádí tabulka 2.

Nejčastěji studovanou kombinací antioxidantů je spojení vitaminů C a E. V placebem kontrolované studii, při podávání 1 g vitaminu C a 1 g vitaminu E denně po dobu dvou měsíců, nebyly zjištěny změny v základních parametrech spermiogramu, ale došlo k signifikantnímu snížení fragmentace DNA spermatozoí a ke zvýšení počtu těhotenství v léčené skupině (38).

U nás často používaný přípravek PROfertil® (složení tabulka 2) byl testován v placebem kontrolované studii s léčenou skupinou 132 subfertilních mužů. Po třech měsících užívání bylo popsáno zvýšení jak objemu ejakulátu, tak koncentrace spermií i zlepšení motility a morfologie spermií. V léčené

skupině za dobu šesti měsíců bylo dokumentováno těhotenství u 25,8% párů oproti 15% párů v neléčené skupině (39).

ZÁVĚR

Oxidační stres je jedním z mechanismů snižujících mužskou fertilitu. Kauzální léčbou je odstranění vyvolávajících příčin oxidačního stresu, což se v některých případech může podařit, jako při změně životního stylu, chirurgické korekci varikokély, léčbě infekce či změně životního prostředí. Ale mnohdy je vyvolávající příčina neodstranitelná či neidentifikovatelná a poté přichází ke slovu antioxidační léčba. V současné době neexistuje žádné jednoznačné doporučení kombinace antioxidačních látek na podporu mužské fertility. Na tomto poli byly publikovány již mnohé vědecké poznatky, ale další výzkum je stále nutný.

LITERATURA

1. Snick H, Snick T, Evers J, Collins J. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. *Human Reproduction* 1997; 12(7): 1582–1588.
2. Greenhall E, Vessey M. The prevalence of subfertility – a review of the current confusion and a report of 2 new studies. *Fertility and Sterility* 1990; 54(6): 978–983.

3. Tielemans E, Burdorf A, te Velde E, et al. Sources of bias in studies among infertility clients. *American Journal of Epidemiology* 2002; 156(1): 86–92.
4. MacLeod J. The role of oxygen in the metabolism and motility of human spermatozoa. *Am J Physiol* 1943; 138(3): 512–518.
5. Jones R, Mann T, Sherins R. Peroxidative breakdown of phospholipids in human-spermatozoa, spermicidal properties of fatty-acid peroxides, and protective action of seminal plasma. *Fertility and Sterility* 1979; 31(5): 531–537.
6. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective. *Human Reproduction Update* 2008; 14(3): 243–258.
7. Baker M, Aitken R. Reactive oxygen species in spermatozoa: methods for monitoring and significance for the origins of genetic disease and infertility. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2005; 3.
8. Twigg J, Fulton N, Gomez E, Irvine D, Aitken R. Analysis of the impact of intracellular reactive oxygen species generation on the structural and functional integrity of human spermatozoa: lipid peroxidation, DNA fragmentation and effectiveness of antioxidants. *Human Reproduction* 1998; 13 (6): 1429–1436.
9. Sanocka D. Reactive oxygen species and sperm cells. *Reproductive Biology & Endocrinology* 2004; 12–17.
10. Aitken R, Buckingham D, Brindle J, et al. Analysis of sperm movement in relation to the oxidative stress created by leukocytes in washed sperm preparations and seminal plasma. *Human Reproduction* 1995; 10(8): 2061–2071.
11. Alvarez J, Storey B. Differential incorporation of fatty-acids into and peroxidative loss of fatty-acids from phospholipids of human spermatozoa. *Molecular Reproduction and Development* 1995; 42(3): 334–346.
12. Twigg J, Irvine D, Aitken R. Oxidative damage to DNA in human spermatozoa does not preclude pronucleus formation at intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction* 1998; 13(7): 1864–1871.
13. Thomas N, Durkie M, Van Zyl B, et al. Parental and chromosomal origin of unbalanced de novo structural chromosome abnormalities in man. *Human Genetics* 2006; 119(4): 444–450.
14. Agarwal A, Saleh R, Bedaiwy M. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertility and Sterility* 2003; 79(4): 829–843.
15. Akbay E, Cayan S, Doruk E, Duce M, Bozlu M. The prevalence of varicocele and varicocele-related testicular atrophy in Turkish children and adolescents. *Bju International* 2000; 86(4): 490–493.
16. Canales B, Zapzalka D, Ercole C, et al. Prevalence and effect of varicoceles in an elderly population. *Urology* 2005; 66(3): 627–631.
17. Raman J, Walmsley K, Goldstein M. Inheritance of varicoceles. *Urology* 2005; 65(6): 1186–1189.
18. Agarwal A. Relationship between oxidative stress, varicocele and infertility: a meta-analysis. *Reproductive Biomedicine Online* 2006; 12(5): 630–633.
19. Zini A, Blumenfeld A, Libman J, Willis J. Beneficial effect of microsurgical varicocelectomy on human sperm DNA integrity. *Human Reproduction* 2005; 20(4): 1018–1021.
20. Werthman P, Wixon R, Kaspersen K, Evenson D. Significant decrease in sperm deoxyribonucleic acid fragmentation after varicocelectomy. *Fertility and Sterility* 2008; 90(5): 1800–1804.
21. Marmar J, Agarwal A, Prabakaran S, et al. Reassessing the value of varicocelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis. *Fertility and Sterility* 2007; 88(3): 639–648.
22. Wayner D, Burton G, Ingold, K. The antioxidant efficiency of vitamin-C is concentration-dependent. *Biochimica Et Biophysica Acta* 1986; 884(1): 119–123.
23. Jacob R, Pianalto F, Agee R. Cellular ascorbate depletion in healthy-men. *Journal of Nutrition* 1992; 122(5): 1111–1118.
24. Lewis S, Sterling E, Young, I, Thompson W. Comparison of individual antioxidants of sperm and seminal plasma in fertile and infertile men. *Fertility and Sterility* 1997; 67(1): 142–147.

25. Dawson E, Harris W, Teter M, Powell L. Effect of ascorbic-acid supplementation on the sperm quality of smokers. *Fertility and Sterility* 1992; 58(5): 1034–1039.
26. Geva E, Lessing J, Bartoov B, et al. The effect of antioxidant treatment on human spermatozoa and fertilization rate in an in vitro fertilization program. *Fertility and Sterility* 1996; 66(3): 430–434.
27. Alleva R, Scaramucci A, Mantero F. The protective role of ubiquinol-10 against formation of lipid hydroperoxides in human seminal fluid. *Molecular Aspects of Medicine* 1997; 18: 221–228.
28. Mancini A, Demarinis L, Oradei A, et al. Coenzyme Q-10 concentrations in normal and pathological human seminal fluid. *Journal of Andrology* 1994; 15(6): 591–594.
29. Balercia G, Mosca F, Mantero F, et al. Coenzyme Q 10 supplementation in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: an open, uncontrolled pilot study. *Fertility and Sterility* 2004; 81(1): 93–98.
30. Balercia G, Buldregghini E, Vignini A, et al. Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Fertility and Sterility* 2009; 91(5): 1785–1792.
31. Bleau G, Lemarbre J, Faucher G, Roberts K, Chapdelaine A. Semen selenium and human-fertility. *Fertility and Sterility* 1984; 42(6): 890–894.
32. Kvíčala J. Zvýšení příjmu mikronutrientu selenu – utopie, fikce, prozřetelnost či nutnost? – II. část. *Interní med.* 2003; 7: 354–359.
33. Safarinejad M, Safarinejad S. Efficacy of Selenium and/or N-Acetyl-Cysteine for Improving Semen Parameters in Infertile Men: A Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Study. *Journal of Urology* 2009; 181(2): 741–751.
34. Omu A, Al-Azemi M, Kehinde E, et al. Indications of the mechanisms involved in improved sperm parameters by zinc therapy. *Medical Principles and Practice* 2008; 17(2): 108–116.
35. Witschi A, Reddy S, Stofer B, Lauterburg B. The systemic availability of oral glutathione. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1992; 43(6): 667–669.
36. Ciftci H, Verit A, Savas M, Yeni E, Erel O. Effects of N-acetylcysteine on Semen Parameters and Oxidative/Antioxidant Status. *Urology* 2009; 74(1): 73–76.
37. Lenzi A, Culasso F, Gandini L, Lombardo F, Dondero F. Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of glutathione therapy in male-infertility. *Human Reproduction* 1993; 8(10): 1657–1662.
38. Ermanno G. ICSI in cases of sperm DNA damage: beneficial effect of oral antioxidant treatment. *Human Reproduction* 2005; 20(9): 2590–2594.
39. Imhof M, Lackner J, Lipovac M, Chedraui P, Riedl C. Improvement of sperm quality after micronutrient supplementation. *e-SPEN Journal* 2012; 7(1): 50–53.
40. Parekattil SJ, Agarwal A. *Male Infertility: Contemporary Clinical Approaches, Andrology, ART & Antioxidants*. Springer 2012: 228.

ONKOLOGICKÁ LÉČBA KARCINOMU PENISU Z POHLEDU RADIAČNÍHO ONKOLOGA

ONCOLOGICAL TREATMENT OF PENILE CANCER FROM THE POINT OF VIEW OF RADIATION ONCOLOGIST

Hana Stankušová

Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Došlo: 4. 2. 2015

Přijato: 13. 3. 2015

Kontaktní adresa:

MUDr. Hana Stankušová, CSc.

Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

e-mail: hana.stankusova@fnmotol.cz

Střet zájmů: žádný.

Prohlášení o podpoře:

Zpracování tohoto sdělení nebylo podpořeno žádnou společností.

SOUHRN

Stankušová H. Onkologická léčba karcinomu penisu z pohledu radiačního onkologa.

Karcinom penisu patří mezi řídce se vyskytující onemocnění, avšak s významnými psychosociálními následky. Postihuje muže převážně vyššího věku s maximem výskytu v šesté dekádě života. Etiologické a epidemiologické faktory jeho vzniku jsou poměrně dobře známy. Významnou roli při vzniku nádoru hraje infekce HPV, zejména typy HPV 16 a 18. Vzhledem k nízké incidenci karcinomu penisu kolem 1/100 000 osob jsou na většině urologických a onkologických pracovišť malé zkušenosti s jeho

terapií. Neexistují žádné prospektivní randomizované studie o jeho léčbě. Literární soubory o chirurgické a další onkologické léčbě, jako je radioterapie a chemoterapie, se týkají obvykle jen několika desítek pacientů léčených během dlouhého období. Časná chirurgická léčba lokálního nálezu a případného uzlinového postižení hraje podstatnou roli ve vyléčení a prognóze pacienta. Nechirurgická léčba karcinomu penisu je v českém písemnictví málo publikována. V přehledovém článku je zdůrazněna nutnost přesné diagnózy a stagingu pro stratifikaci pacientů do skupin ke vhodné léčbě podle rizika a prognostických faktorů. Dále je uveden pohled na současné možnosti a roli radioterapie a chemoterapie v léčbě karcinomu penisu. Stručně jsou také uvedeny vlastní zkušenosti s léčbou 25 pacientů ozářených pomocí HDR brachyterapie.

KLÍČOVÁ SLOVA

Karcinom penisu, radioterapie, brachyterapie, chemoterapie.

SUMMARY

Stankušová H. Oncological treatment of penile cancer from the point of view of radiation oncologist.

Penile cancer is a rare tumour, however it has serious psychological and social consequences.

The incidence of penile cancer increases with reaching with maximum in the sixth decade of life. The aetiological and epidemiological penile cancer risk factors are well recognized. Among them human papilloma virus infection, namely types HPV 16 and 18 is an important. Due to its low incidence about 1/100 000, there is limited experience with penile cancer therapy in most of urology or oncology departments. Randomised prospective studies are not available. Reports about surgical and other oncological therapy describe small studies with patients treated during long period. Early surgical treatment of penile lesions, and if possible of nodal metastases, plays an essential role in curing the disease and its prognosis. The review article highlights the importance of precise diagnosis and staging for the stratification of the patients and selection appropriate therapy according to risk and prognostic factors. The role of contemporary radiotherapy and chemotherapy in multimodal treatment of penile cancer is discussed. Additionally, personal experience with HDR brachytherapy in the treatment of 25 patients is discussed.

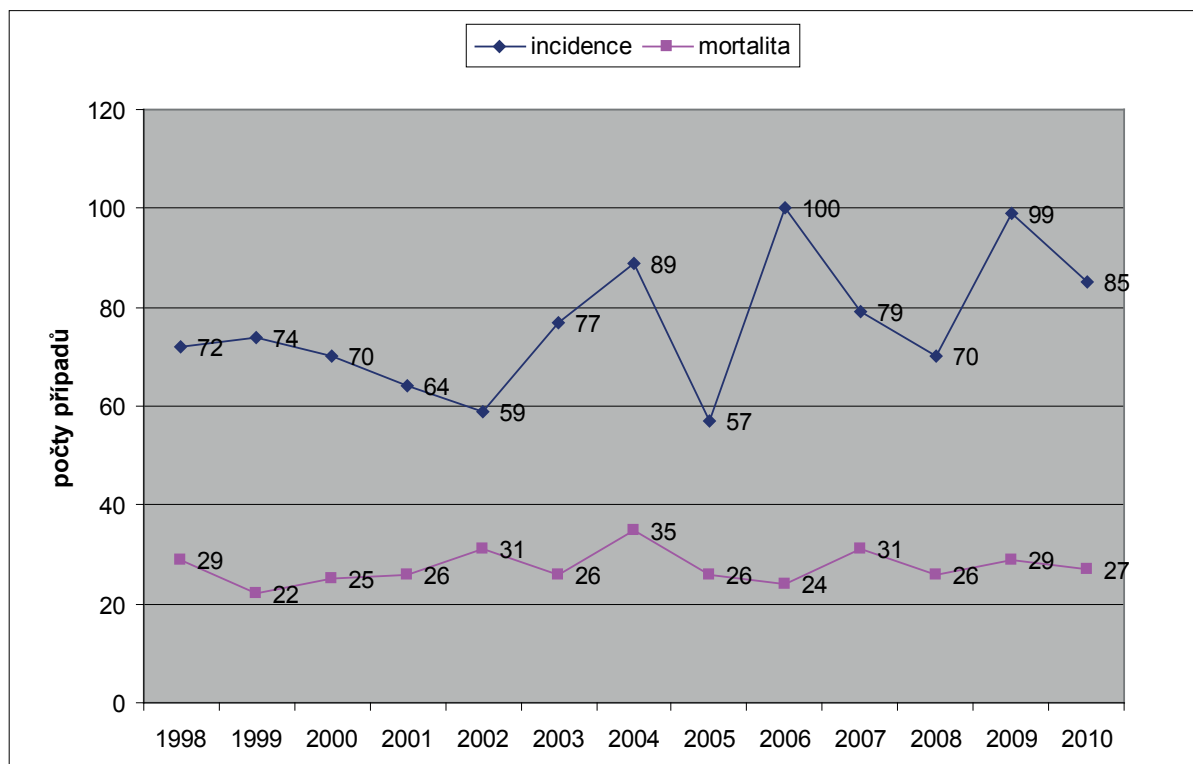
KEY WORDS

Penile cancer, radiotherapy, brachytherapy, chemotherapy.

.....

ÚVOD

Karcinom penisu v Evropě a v Severní Americe patří mezi řídce se vyskytující nádory s incidencí méně než 1/100 000 osob (1). V některých zemích Afriky, Jižní Ameriky a Asie je jeho incidence až několikanásobně vyšší. V Brazílii je např. uváděna jeho incidence 8,3/100 000 osob. V Ugandě jde dokonce o nejčastěji diagnostikovaný zhoubný nádor u mužů (2). Incidenci a mortalitu karcinomu penisu v České republice v období let 1998–2010 ukazuje graf 1 (údaje ze SVOD). Průměrně je v ČR ročně hlášeno asi 90 nových případů a přibližně jedna třetina jich na tuto diagnózu umírá. Výskyt karcinomu penisu je věkově závislý. Podle údajů SVOD je jeho výskyt ve věku 70 let



Graf 1. Incidence a mortalita karcinomu penisu v ČR v letech 1998–2010

Graph 1. Incidence and mortality of penile cancer in Czech Republic in the period 1998–2010

5/100 000 osob a ve věku nad 80 let již dokonce 10/100 000 osob.

ETIOLOGICKÉ A EPIDEMIOLOGICKÉ RIZIKOVÉ FAKTORY

Časná diagnóza karcinomu penisu je bohužel často promeškána, protože nádor je vzácný a praktický lékař nebo i urolog se s ním v praxi setká jen zřídkakdy. Příčina pozdní diagnózy často také spočívá v pacientovi, který se ostýchá a k lékaři přichází v průměru s roční prodlevou, i déle. Přitom platí, že čím časnější je diagnóza, tím je léčba účinnější, méně mutilující a je větší šance na uzdravení. Proto je zcela zásadní, aby každá eroze, bolák, vřídek, změna barvy na žaludu penisu, na předkožce či na těle penisu byly řádně vyšetřeny. Je pravděpodobné, že většina takových změn je bakteriální, mykotické nebo alergické etiologie a bude vyléčena odpovídajícími léky. Pokud se afekce nehojí nebo vzniká opakovaně, pak je nutné provedení biopsie k histologickému ověření. Karcinom penisu obvykle vzniká z epitelu vnitřní strany předkožky nebo na žaludu. Nádory na kůži těla penisu jsou velmi zřídkavé. Symptomy, kterými se nádory penisu manifestují, jsou: vznik nádorové většinou ulcerózní léze, bolest, svědění, krvácení, močové obtíže, sekundární infekce s výrazným zápachem, zvětšené tělní uzliny. Nádor může růst infiltrativně, ulcerózně, plazivě nebo může mít papilární exofytický růst.

Existuje několik rizikových faktorů podporujících vznik nádoru. Nejčastější příčinou je chronické dráždění v oblasti žaludu a předkožky. Uváděna je zejména fimóza spojená s hromaděním smegmatu, které samo o sobě není kancerogenem, ale při špatné osobní hygieně působí iritaci žaludu a předkožky, a tím vyvolává chronické zánětlivé procesy penisu (3, 4). Karcinom penisu se nevyskytuje u obřezaných mužů, kde obřízka byla provedena v útlém dětském věku. Obřízka provedená v pozdějším věku již nemá protektivní vliv vůči vzniku karcinomu penisu. Dále je mezi příčinami

podporujícími vznik karcinomu uváděna léčba psoralenem nebo UV fototerapie při léčbě psoriázy (5), condylomata accuminata v anamnéze, množství sexuálních partnerů a nízký věk při zahájení pohlavního života, kouření (4).

Většina karcinomů penisu patří do skupiny dlaždicových (skvamózních) karcinomů. Invazivním dlaždicovým karcinomům zpravidla předcházejí prekancerózy dosud nazývané jako Erythroplasia Queyrat, Morbus Bowen, Pagetova choroba, Giant condylomata (Buschke-Löwenstein) se asi v 1/3 zvrhnou v invazivní spinocelulární karcinom (7). Uvedené pojmy však jednoznačně nedefinují jednotlivé typy preneoplastických změn tak, aby odrážely nové poznatky o etiologickém vztahu k HR-HPV i typické charakteristiky růstu a rizika progresu do invazivního karcinomu. Část dlaždicových karcinomů penisu, podobně jako dalších dlaždicových karcinomů v anogenitální oblasti, je způsobená lidskými vysoce rizikovými (high-risk) papilomaviry (HR-HPV), nejčastěji typem 16 a 18. V řadě studií je uváděna přítomnost lidského papilomaviru (HPV) až v 70–100 % intraepiteliálních lézí a ve 40–50 % případů invazivních karcinomů (8). Podle prof. Michala (9) je velmi pravděpodobné, že budoucí nová klasifikace intraepiteliálních lézí penisu (PeIN) bude postavena na stejném principu jako klasifikace intraepiteliálních lézí vulvy (VIN), vagíny (VaIN) či cervixu (CIN). Návrh prof. Michala publikovaný v České Urologii č. 2 v roce 2014 (9) rozděluje obvyklé typy penilních intraepiteliálních neoplazií (PeIN) na základě paralely s VIN na obvyklé nediferencované PeIN a diferencované (simplexní) PeIN. Pokud bude nová klasifikace PeIN uznána a v praxi prověřena, mohla by mít významný dopad pro stratifikaci rizikových skupin pacientů, jejich léčbu i sledování.

Není zcela jasné, jaký vztah má HPV infekce k prognóze karcinomu penisu. Lont ve své práci (10) uvádí signifikantně lepší pětileté přežití u pacientů s karcinomem penisu souvisejícím s HPV proti HPV negativním případům (93 % vs. 78 %). Rozdíl mezi oběma skupinami nevidí Bezerra (11), který nenašel mezi oběma skupinami rozdíl ve výskytu uzlinových metastáz a v desiletém přežití. Souvislost s HPV infekcí se také

liší u jednotlivých typů squamózního karcinomu. Rubin (12) našel souvislost s HPV téměř u všech basaloidních karcinomů. Na druhou stranu je přítomnost HPV velmi vzácná u verukózního karcinomu (13).

DIAGNÓZA A STAGING

Základem pro stanovení diagnózy karcinomu penisu je jeho histologické ověření a přesné stanovení typu nádoru. Spinocelulární karcinomy (SCC) představují 95 % všech zhoubných nádorů penisu (14). Jiné nádory, jako melanomy, lymfomy, sarkomy nebo metastázy z jiných orgánů se na penisu vyskytují zcela vzácně. Kromě „obvyklého“ SCC, existují různé jeho podtypy, které mohou mít odlišnou etiologii, chování i prognózu. Proto je přesné určení jednotlivých podtypů SCC a gradingu velmi důležité pro správné určení léčby. Zatímco typy, jako je verukózní karcinom či papilární karcinom, mají velmi dobrou prognózu a jen velmi vzácně metastazují, basaloidní, sarkomatoidní, adenosquamózní a nízce diferencovaný karcinom metastazují časně a mají špatnou prognózu. Střední riziko pak mají typické SCC, smíšené formy a pleomorfní formy bradavičnatého (warty) karcinomu. Kromě přesného určení histologického typu a gradingu je nutné znát velikost léze a hloubku invaze, přítomnost lymfangioinvaze či angioinvaze a perineurálního šíření pro vyhodnocení rizika a zvolení správné strategie léčby.

KLASIFIKACE TNM (11)

T – Primární nádor

TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom in situ
Ta	neinvazivní verukózní karcinom
T1	nádor postihuje subepiteliální pojivovou tkáň
T1a	nádor postihuje subepiteliální tkáň bez invaze mizních cév a není nízce diferencovaný

T1b	nádor se šíří do subepiteliální pojivové tkáň s invazí mizních cév, nebo je nízce diferencovaný či nediferencovaný
T2	nádor postihuje corpora cavernosa nebo corpus spongiosum
T3	nádor postihuje uretru
T4	nádor postihuje jiné přilehlé struktury

N – Regionální mizní uzliny

NX	regionální mizní uzliny nelze hodnotit
N0	hmater nebo pohledem nejsou zvětšené inguinální místní uzliny
N1	hmatná pohyblivá inguinální mizní uzlina
N2	hmatné pohyblivé vícečetné nebo oboustranné inguinální mizní uzliny
N3	fixovaný paket inguinálních uzlin nebo pánevní lymfadenopatie jednostranně nebo oboustranně

pN kategorie

pN1	jedna pozitivní inguinální uzlina
pN2	pozitivní mnohočetné jednostranné či bilaterální inguinální uzliny
pN3	pozitivní pánevní jednostranné či oboustranné uzliny nebo extranodální šíření

M – Vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	bez vzdálených metastáz
M1	vzdálené metastázy

pTNM – Patologická klasifikace

Kategorie pTa pN odpovídají kategoriím T a N. Kategorie pN je založena na výsledku z biopsie nebo chirurgické excize.

G – Histologický grading

GX	stupeň diferenciace nelze hodnotit
G1	dobře diferencovaný
G2	středně diferencovaný
G3	nízce diferencovaný/nediferencovaný

Kategorii T určí vyšetření pohledem, pohmatem a k posouzení hloubky infiltrace lze použít UZ či MRI. Vyšetření magnetickou rezonancí je vhodné provést zejména při pochybnostech o infiltraci corpora ca-

Rozdělení do stadií

Stadium 0	Tis, Ta	N0 N0	M0 M0
Stadium I	T1a	N0	M
Stadium II	T1b, T2 T3	N0 N0,N1 N0	M0 M0 M0
Stadium IIIA	T1,T2,T3	N1	M0
Stadium IIIB	T1,T2,T3	N2	M0
Stadium IV	T4 Jakékoliv T Jakékoliv T	Jakékoliv N N3 Jakékoliv N	M0 M0 M1

vernosa nebo corpus spongiosum. Pro zpřesnění vyšetření je doporučena intrakavernózní aplikace prostaglandinu E1, která způsobí uměle vytvořenou erekci a zkvalitní vyšetření (16).

Asi u 1/3 pacientů jsou v době diagnózy hmatně zvětšené tříselné uzliny, ale pouze asi polovina z nich je metastaticky postižená. Na druhou stranu, 13–20 % pacientů bez hmatných uzlin má okultní metastázy. K určení uzlinového postižení lze využít UZ, CT/MR. Metastázy v hmatných uzlinách definitivně potvrdí biopsie uzliny pod ultrazvukovou kontrolou, případně aspirační cytologie tenkou jehlou (FNAB – fine-needle aspiration biopsy), rovněž navigovaná ultrazvukem. FNAB nese v sobě riziko falešně negativních výsledků. Pánevní uzliny nejsou nikdy postižené při negativních tříselných uzlinách. Užitečnou metodou pro staging pánevních uzlin a případně odhalení vzdálených metastáz je FDG PET/CT.

TERAPIE

Přehled současných možností léčby časných stadií kategorií penisu byl v českém písemnictví uveden v roce 2014 prof. Horou v České Urologii č. 3. (17)

Metody lokální léčby

U neinvazivních forem Tis a u povrchných lézí bývá v první linii léčby často používána lokální chemoterapie s 5-FU nebo a imiquimodem. Kompletní odpověď je udávána v méně než 60 %. Další možnosti léčby u této skupiny nádorů nabízí fotodynamická terapie spočívající v jednorázové aplikaci senzibi-

lizátoru s následnou expozicí červenému světlu. K léčbě se rovněž užívá plynový CO₂ laser nebo Nd-YAG laser (18). Nově se zkouší i šetrný Er-YAG, hlavně u plošných lézí Cis a PeIN k termálnímu poškození pouze epidermis v horní vrstvě dermis s následnou rychlou reepitelizací (19). Nevýhodou těchto metod je, že se nezíská tkáň pro histopatologické vyšetření celé léze, zejména chybí informace o dostatečném ošetření spodiny a okrajů. To je zřejmě také příčina častých recidiv (10–48 %) po použití těchto metod (20).

Chirurgické metody

Chirurgická léčba karcinomu penisu, která je hlavní metodou léčby karcinomu penisu, není předmětem tohoto sdělení a na tomto místě je uváděna jen pro doplnění přehledu celé onkologické léčby.

U počátečních T kategorií (PeIN, Cis, Ta, T1a) jde především o excizi a cirkumcizi. Z novějších postupů je také uváděn resurfacing (případně s kožním štěpem). V literatuře je často popisovaná Mohsova operace jako jedna z chirurgických metod maximálně šetřící zdravou tkáň. Ve skutečnosti se běžně neprovádí, hlavně z důvodu značné náročnosti na čas chirurga a patologa při postupně prováděných excizích nádoru a mikroskopickém peroperačním vyšetřování jednotlivých řezů a jejich okrajů.

Detailnější poznání o lokálním šíření nádorů penisu vedlo k vypracování nových operačních technik snažících se co nejvíce šetřit tkáň penisu a jeho funkční integritu, aniž by byla zhoršena onkologická kontrola nádoru. Ve vybraných případech (kategorie tumoru T1aG3, T1b, T2 při postižení pouze na glandu) je možné provést odstranění pouze glandu penisu (tzv. glansektomie) s ponecháním intaktních kavernózních těles a vytvořit neogland pomocí dermoepidermálního štěpu (21).

U pokročilejších forem nádorů T2 s invazí do corpora cavernosa je metodou volby parciální amputace. Totální amputace penisu je obvykle řešením pro nádory kategorie T3, případně s emaskulinizací u nádorů T4.

Pokud karcinom penisu metastazuje, jde o závažné onemocnění ohrožující pacienta na životě. Léčba metastáz v regionálních uzlinách je primárně chirurgická. K přesnějšímu určení metastáz v ne-

hmatných inguinálních uzlinách byla zavedena metoda mapování a biopsie sentinelových uzlin a stanovena pravidla pro provádění lymfadenektomií regionálních uzlin podle zařazení pacienta do rizikové skupiny (22, 23). Zdokonalení chirurgických technik (stejně jako jiných léčebných technik) lze dosáhnout jedině jejich častým prováděním, proto v některých západoevropských zemích (UK, Nizozemí) je chirurgická léčba karcinomu penisu centralizována do několika nadregionálních pracovišť. Například v Anglii NICE (National Institute for Clinical Excellence) doporučuje, aby karcinom penisu byl léčen pouze v nadregionálních centrech, která ročně léčí minimálně 25 nových případů (24).

Radioterapie

Chirurgická léčba je v léčbě invazivního karcinomu penisu efektivní, ale až do nedávné doby radikální léčba znamenala částečnou či totální amputaci a s tím související funkční a psychosexuální morbiditou. Proto, a hlavně z důvodu zachování funkce penisu, byla po mnoho let využívána radioterapie. Konzervativní postup s použitím samostatné radioterapie může být metodou volby u počátečních stadií karcinomu penisu, pokud lokální kontrola a míra komplikací zůstane srovnatelná s chirurgií. Neexistuje však žádná studie, která by obě metody porovnávala. V publikovaných zprávách (29, 33), i podle naší zkušenosti, obvykle nejde o stejnou skupinu pacientů léčených tou kterou metodou. Na radioterapii přicházejí spíše pacienti po opakovaných excizích pro recidivující karcinom, kteří odmítli amputační výkon penisu nebo primárně zásadně odmítají operaci. Na rozdíl od parciální nebo totální penektomie zůstává orgán po ozáření celistvý, ale s rizikem možného vzniku recidivy. Lokální recidivy jsou po radioterapii častější (20–25 %) než po amputačních výkonech na penisu, ale při vzniku recidivy lze až v 85 % dosáhnout nové kontroly nádoru salvage operací (25). Postiradiační komplikace jako teleangiektázie, fibróza, atrofie, stenóza uretry nebo nekróza bývají uváděny urology jako argument proti primární volbě radioterapie. Námitka urologů vychází z toho, že je dnes možné provádět méně mutilující chirurgické výkony s dobrými léčebnými výsledky při zachování funkce penisu.

Léčba zářením se může týkat primárního nádoru penisu a/nebo regionálních lymfatických uzlin. Pro ozáření primárního nádoru lze využít ozáření externí – radioterapii (teleterapii) nebo, a to častěji, brachyterapii, kdy je radioaktivní zdroj pomocí aplikátoru zaveden přímo do nádoru (intersticiální brachytherapie), nebo do těsné blízkosti nádoru (povrchová brachytherapie, také nazývaná muláž).

Zevní radioterapie

Při ozáření penisu zevní radioterapií je aplikována homogenní dávka do cílového objemu. K dosažení dostatečné build-up dávky na povrchu penisu je třeba použít vhodný tkáň ekvivalentní bolus a zajistit stabilizovanou a reprodukovatelnou polohu penisu při každé frakci ozařování a zároveň se vyhnout ozáření testes. Podle uložení nádoru na penisu, délky penisu i podle tělesné konstituce pacienta se pak volí ozařovací poloha na zádech s penisem fixovaným vertikálně nebo poloha na břiše s penisem visícím dolů. Při použití bolusu se obvykle volí ozařovací technika dvou protilehlých polí a nižší energie fotonového záření (4 MeV). Aplikovaná dávka záření se pohybuje kolem 65 (70) Gy při frakcionaci 2 Gy/den. Dávky záření pod 60 Gy/6 týdnů jsou pro kontrolu nádoru nedostačující. Stejně tak prodloužení ozařovací doby nad 45 dní vede ke zhoršení výsledků lokální kontroly nádoru. Celková doba ozařování hraje důležitou roli podobně jako u jiných SCC. Zkušenosti s externí radioterapií vyššími dávkami záření na frakci ve zkrácené ozařovací době publikovali kolegové z Manchesteru (25). Dávku záření 50–52,5 Gy v 16 frakcích aplikovali během 22 dní. Dosáhli lokální kontroly nádoru v 62 %. Všechny recidivy byly pak léčeny salvage operací a celkové pětileté přežití činilo 88 %. V osmi procentech se objevil na penisu ulkus a 29 % pacientů vyžadovalo dilataci uretry kvůli stenóze. Popsané schéma zevní radioterapie poukázalo na nevhodnost zvoleného ozařovacího režimu vyššími dávkami na frakci. Léčebné výsledky po zevní radioterapii jsou většinou horší než po brachyterapii, a proto samostatná zevní radioterapie není u T1/T2 tumorů příliš často samostatně používána. Někdy je používána v kombinaci s brachyterapií u větších

Tab. 1. Výsledky intersticiální brachyterapie u karcinomu penisu stadií T1–T3**Table 1.** Results of interstitial brachytherapy in penile cancer stages T1–T3

autor	pacienti (n)	lokální kontrola (%)	přežití 5 let (%)	komplikace (%)
Chaudary (27)	23	78		US 9
Delannes (28)	51	86	72	US33, NC 18
Gerbaulet (29)	109	82	74	US 15, NC 13
Kanfir (30)	145	84	85 CSS	US 24, NC 14
Kiltre (31)	31	81	69	US 35
Mazeron (32)	50	78	74	US 16, NC6
Rozan (33)	259	85	88 CSS	
Suchaud (3424)	53	79		28

US – stenóza uretry, NC – nekróza

(T2) nádorů. Častěji se využívá pro adjuvantní ozáření po lymfadenektomiích pro N2 event. N3 (26) nebo z důvodů paliativních u velmi pokročilých neoperabilních tumorů. Elektivní ozařování regionálních uzlin se u karcinomu penisu nepoužívá.

Brachyterapie

Od 80. let minulého století byla publikována celá řada prací o použití brachyterapie v léčbě karcinomu penisu. Většina zpráv se týkala brachyterapie s nízkým dávkovým příkonem (LDR-low-dose rate) metodou manuálního afterloadingu s drátky ¹⁹²Iridia (Ir-192). Renezanci brachyterapie v té době způsobilo zavedení neaktivního způsobu zavádění aplikátorů (afterloading), používání zdrojů Ir-192 ve formě velmi tenkých drátků o stejné lineární aktivitě a vypracování nových dozimetrických pravidel pro jeho aplikaci (Pařížský systém). Nový systém přinesl, kromě zlepšení radiační bezpečnosti personálu i pacientů, zcela nové aplikační techniky, zlepšení výsledků lokální kontroly nádorů a snížení postiradiačních komplikací proti období, kdy se používalo ²²⁶radium. Teprve později začala být brachyterapie aplikována pomocí automatického afterloadingu s LDR nebo metodou PDR (pulse dose radiotherapy). Výsledky LDR intersticiální brachyterapie publikované v 90. letech 20. století byly v té době srovnatelné s tehdejší chirurgickou léčbou. Tabulka 1 uvádí literární přehled výsledků léčby pomocí LDR brachyterapie u karcinomu penisu stadií T1–T3. Ošetření uzlin bylo řešeno chirurgicky ± v kombinaci se zevním ozářením.

Indikace pro brachyterapii se po zkušenostech z minulosti zpřesnily a dnes se považují za vhodné pro brachyterapii pouze nádory T1 (T2) s rozměrem ≤ 4 cm (35). Cílový objem pro brachyterapii musí zaujmout jednak samotný tumor GTV (gros tumor volume) a lem 0,5–1 cm. Kvůli časté přítomnosti superinfekce, je přesné určení GTV někdy obtížné. Brachyterapii vždy musí předcházet cirkumcize. Při pochybnostech o infiltraci corpora cavernosa nebo corpus spongiosum je vhodné doplnit vyšetření magnetickou rezonancí s intrakavernózní injekcí prostatoglandinu E (16).

Intersticiální brachyterapie se provádí pomocí tenkých kovových nebo plastických dutých jehel (obr. 2) v celkové narkóze se zavedeným močovým katétre, který se ponechává po celou dobu aplikace. Při aplikaci je nutné předvídat (a samozřejmě pak i vypočítat) dávku záření na uretru.

Při LDR brachyterapii byla požadována minimální dávka záření v plánovaném cílovém objemu 65 Gy/6–7 dní. V současné době je LDR brachyterapie, a to jak s automatickým afterloadingem, tak s manuálním afterloadingem většinou nahrazena brachyterapií s vysokým dávkovým příkonem (HDR-high dose rate). Dávkový příkon pro HDR brachyterapii je nad 12 Gy/hod, a proto je nutné ozáření provádět frakcionovaně. Vývoj směrem k HDR brachyterapii přinesl změny v používaných technikách, v organizaci práce, ale také větší pohodlí pro pacienty, zpřesnění plánování léčby s možností optimalizace a podstatné zlepšení kontroly nad celým ozařováním. V literatuře zatím chybí

dostatečná data o HDR brachyterapii u karcinomu penisu (36), a proto uvedeme osobní zkušenosti s jejím použitím u karcinomu penisu.

VLASTNÍ ZKUŠENOSTI S HDR BRACHYTERAPIÍ U KARCINOMU PENISU

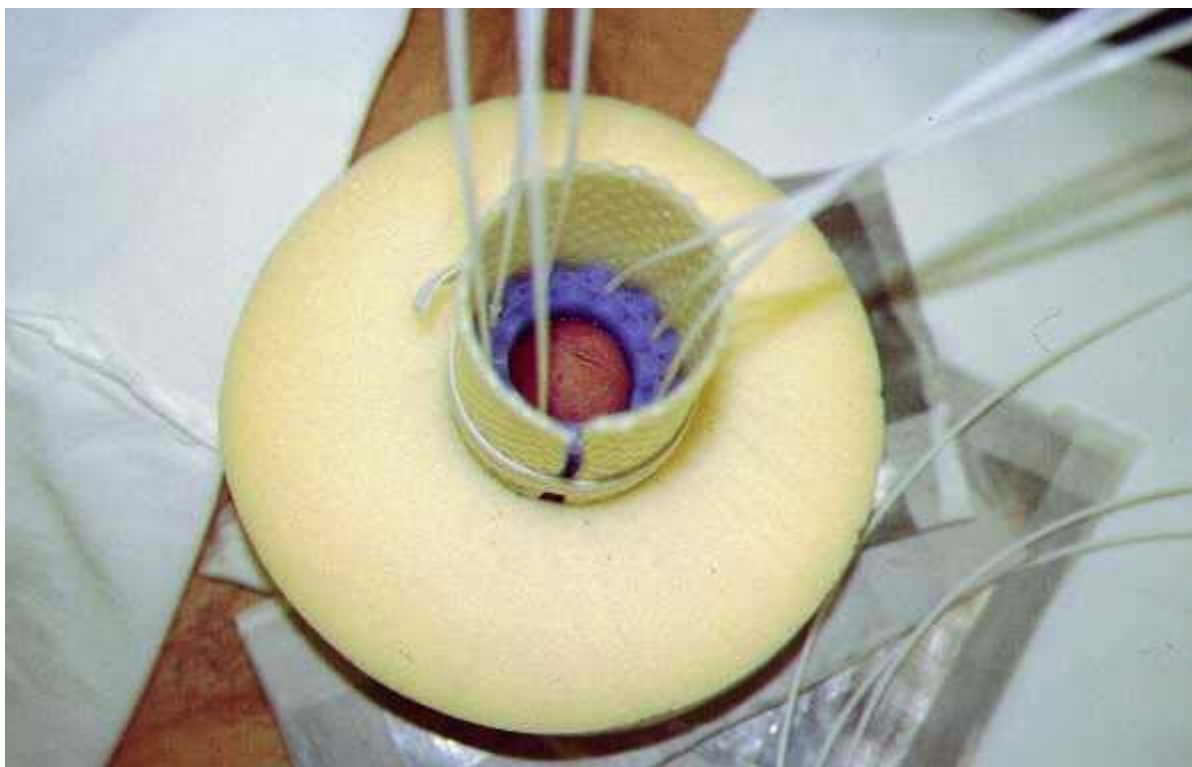
Charakteristika souboru

Na našem pracovišti jsme od roku 1999 do roku 2014 ozařovali 26 pacientů s karcinomem penisu pomocí HDR brachyterapie. Šlo o pacienty ve věku 31–68 let, s průměrným věkem 56,2 roku. Všichni pacienti předtím prošli různými českými urologickými pracovišti, někteří byli léčeni na kožních odděleních. Na různých pracovištích byly opakovaně prováděné excize, někdy s pozitivními okraji, opakovaly se recidivy a při odmítnutí amputačního výkonu byli pacienti odesláni k radioterapii. Třetina pacientů měla v anamnéze fimózu a u více než 40 % pacientů se vyskytovala v anamnéze prekanceróza

(M. Bowen, Erythroplasia Queyrat). Většina pacientů udávala dlouhodobou symptomatologii v souvislosti se změnami na penisu, která u šesti pacientů byla delší než 10 let, u dvou dokonce trvala 15 let. V době, kdy přišli na naše oddělení, 20 pacientů mělo nádor kategorie T1, ať už recidivu nebo po excizi recidivy s pozitivními okraji a šest pacientů mělo nádor velikosti T2. U třech pacientů jsme doporučili provedení lymfadenektomie pro N1 na urologickém pracovišti, ze kterého byli odesláni.

Povrchová brachyterapie

U 15 pacientů byla provedena povrchová HDR brachyterapie. Povrchová brachyterapie byla indikována u povrchných lézí do tloušťky maximálně 0,5 cm. Byla prováděna pomocí individuálních mulází s plastickými katétry umístěnými podle nádorové topografie na termoplastickém materiálu (orfit) nebo byly použity dva cylindry, kdy vnitřní cylindr byl navlečen na penis, v zevním pak byly umístěny aplikátory pro pohyb radioaktivního zdroje ^{192}Ir (obr. 1). Ozařování bylo prováděno ambulantně v 10 frakcích/2 týdny při



Obr. 1. Povrchová HDR brachyterapie

Fig. 1. Superficial HDR brachytherapy of penile cancer

Tab. 2. Výsledky HDR brachyterapie u 25 pacientů s ca penisu léčených 1999–2010**Table 2.** Results of HDR brachytherapy in 25 patients treated in the period 1999–2010

Pacienti (n)	Technika ozařování	Průměrná doba sledování (měs)	Lok. kontrola za 36 měs (%)	Pětileté přežití (%)
25	všechny	82 (10–160)	76	88
15	povrchová	102 (10–160)	80	80
8	interst. + zev.	72,2 (22–108)	62,5	100
3	intersticiální	49,3 (42–35)	100	100

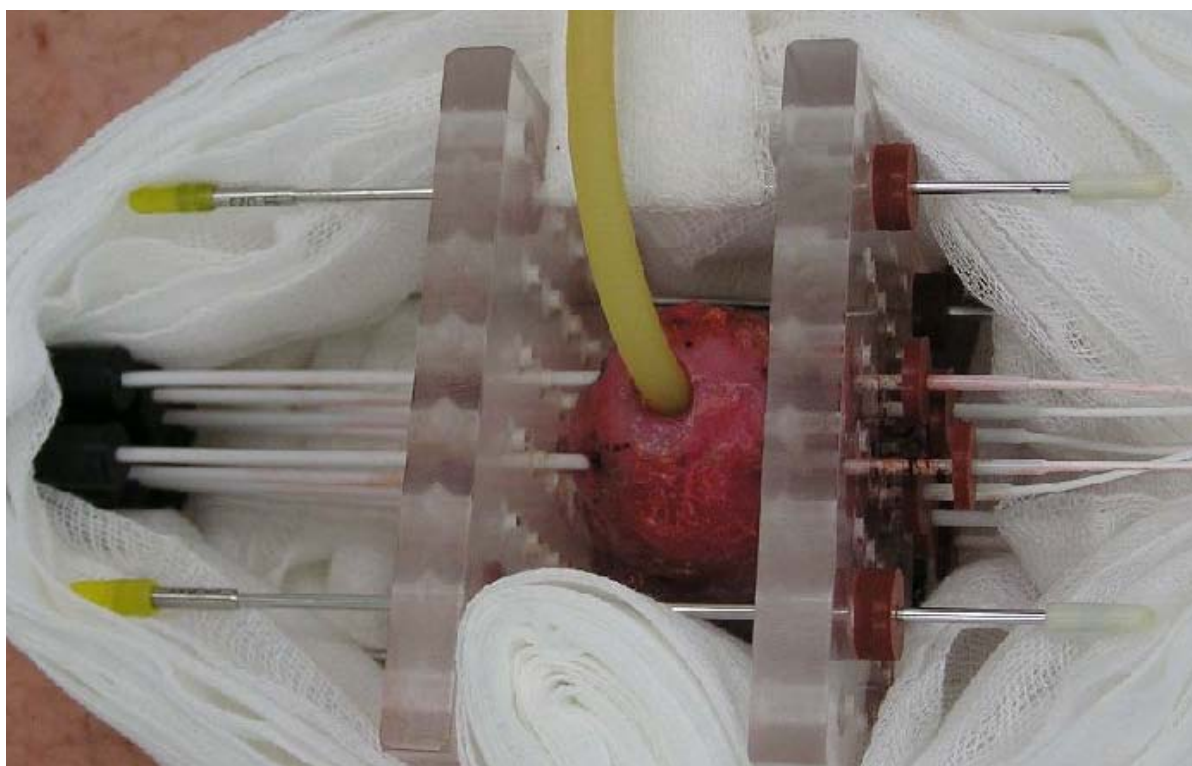
frakcionaci 4,3 Gy na 1 frakci ve 2/–3 mm pod povrchem penisu.

Výsledky

U 6/15 pacientů se v průběhu sledování objevila recidiva a sice za 4, 6, 14, 46, 82 a 90 měsíců po skončení ozaření. U pacientů, kteří měli recidivu ve 4., 6., a 14. měsíci, šlo o nádory velikosti T2 s nepříznivou histologií (angioinvasze, perineurální šíření), u kterých se záhy objevily i uzlinové metastázy. Léčba brachyterapií pomocí muláže zřejmě nebyla optimální volbou léčby. Tito pacienti byli spíše kandidáty pro primární parciální amputaci penisu s lymfadenektomií. U zbývajících tří pacientů

s recidivou po 90., 46. a 82. měsících lze uvažovat o tom, zda nešlo o nový nádor. U dvou z nich byla provedena parciální amputace penisu a dále žijí bez recidivy. U pacienta s recidivou po 90 měsících od ozaření byla provedena totální amputace penisu, ale bohužel, pak se objevily metastázy v tříselných a v pánevních uzlinách a přes další chemoterapii a radioterapii pacient zemřel na karcinom penisu po 127 měsících po skončené léčbě brachyterapií.

Časná postiradiační reakce se objevila vždy ve formě erytému G1–2 ve 3. týdnu od zahájení ozaření, tj. již po ukončení léčby. U pacientů ozařovaných povrchovou HDR brachyterapií jsme nepozorovali závažnější pozdní komplikace, až na

**Obr. 2.** Intersticiální HDR brachyterapie penisu**Fig. 2.** Interstitial HDR brachytherapy of penile cancer

teleangiiektázie na kůži těla penisu a postupné zkracování délky penisu.

Intersticiální brachyterapie

HDR intersticiální brachyterapie byla provedena celkem u 11 pacientů, z toho u osmi v kombinaci se zevní radioterapií kvůli velikosti nádoru. Před brachyterapií všichni opakovaně prodělali excize pro recidivující nádor. Jeden z pacientů s T2 měl za sebou 12 excízi v průběhu 13 let. Intersticiální brachyterapii jsme prováděli hyperfrakcionovaně 2 x denně s intervalem šesti hodin mezi oběma frakcemi a dávkou záření 3 Gy na jednotlivou frakci. Ekvivalentní dávka z brachyterapie samotné i u kombinovaného ozáření se zevní radioterapií byla u všech pacientů mezi 63–67 Gy v cílovém objemu.

Výsledky

V průběhu sledování po ozáření vznikla u pěti pacientů recidiva po 26, 26, 42, 45 a 36 měsících od skončení léčby. U dvou pacientů s recidivou šlo původně o T2 nádory, u dalších tří o nádor T1, z nichž jeden byl bifokální. Vzniklé recidivy byly řešeny amputačním výkonem, 2 x totální amputací, 3 x parciální penektomií. Všech 11 pacientů dále žije bez progresu onemocnění.

Tři pacienti po intersticiální brachyterapii měli stenózu uretry, z toho ve dvou případech byla spojena s recidivou v oblasti zevního ústí uretry. Jeden pacient měl protrahované hojení postiradiační reakce grade 2–3, které však nevyžadovalo chirurgickou intervenci a reakce se spontánně zahojila.

Závěr

Ze získaných zkušeností můžeme potvrdit, že HDR brachyterapie karcinomu penisu je technicky dobře zvládnutelná a pacienti dobře tolerovaná metoda léčby. Jde o jednu z možností léčby karcinomů penisu maximálně do velikosti tumoru 4 cm, nejlépe T1 kategorie. Nejde o rutinní metodu volby léčby karcinomu penisu, preferovaná je chirurgická léčba. Z důvodu prevence vzniku závažných pozdních změn je vhodné používat nižší dávky na frakci a ozařování hyperfrakcionovat. Pozdní recidivy

(nebo nově vniklé nádory?) potvrdily nutnost dlouhodobé dispenzarizace ke včasnému podchycení recidiv či uzlinových metastáz. Při zjištění recidivy či uzlinové metastázy musí být chirurgické řešení urgentní a nelze ho odkládat. Vzhledem k pozdním recidivám může být publikování časných výsledků poněkud zavádějící, jak jsme se sami přesvědčili. Více než 50 % recidiv u našich pacientů se objevilo až po třech a více letech.

CHEMOTERAPIE

Z obecné klinické zkušenosti o prospěšnosti chemoterapie u SCC jiných lokalizací (karcinomy v ORL oblasti, ca anu, ca hrdla děložního), zejména v multimodální terapii, byly vkládány naděje do jejího zařazení i u karcinomů penisu. Na rozdíl od výše uvedených lokalizací, místo pro vhodnou chemoterapii u karcinomu penisu se stále ještě hledá. Karcinom penisu, který masivně metastazoval do uzlin nebo systémově, je prakticky nekurabilní. Úspěšné léčby uzlinových metastáz může být dosaženo pouze radikální chirurgickou léčbou doplněnou u některých pacientů chemoterapií/radioterapií. Vzhledem k řídkému výskytu karcinomu penisu je nedostatek klinických dat o chemoterapii v léčbě tohoto onemocnění. Dosud nebyly publikovány žádné randomizované studie o užití chemoterapie v léčbě karcinomu penisu. Randomizovanou studii nelze prakticky ani uskutečnit. V posledních letech byla publikována jediná studie fáze 2 o neodjuvantní chemoterapii karcinomu penisu u pokročilých stadií III/IV (37). Dosavadní zprávy o chemoterapii se zabývaly retrospektivním hodnocením souborů o malých počtech pacientů s pokročilými formami nádoru. Odpověď na monoterapii s cisplatinou (CDDP), bleomycinem (BLM) či metotrexátem (MTX) byla velmi nízká (0–27 %) a toxicita, zejména plicní toxicita po BLM, byla značná (38). Jedinou kompletní remisi po monoterapii vysokodávkovaným metotrexátem publikoval Garnick (39). S cílem zlepšit špatnou odpověď dosahovanou při monoterapii byla zkoušena celá řada dvoj- a trojkombinací cytostatik. Shammass s kolegy (40) použili kombinaci 5-fluorouracilu (5-FU)

1 000 mg/m² s (CDDP) 100 mg/m² ve třítydenních intervalech a dosáhli částečnou odpověď u dvou z osmi pacientů. Z hlavních toxických projevů popsali zhoršení renálních funkcí, nauzeu a zvracení. Theodore a spol. (41) dosáhli odpověď v 30,8 % případů při použití EORTC protokolu s dvojkombinací CDDP 80 mg/m² s irinotecanem 60 mg/m². Hlavními vedlejšími projevy byly průjmy grade 3 a neutropenická horečka grade 4. O rozpacích při hledání účinnější kombinace chemoterapie svědčí i práce francouzských autorů z Institutu Gustave Roussy (42), kteří publikovali zkušenost s léčbou 14 pokročilých případů karcinomu penisu, z nichž 12 bylo ve stadiu IV. Všichni pacienti dostali CDDP, která byla kombinována buď s 5FU (4 pacienti), s MTX a BLM (4 pacienti), s MTX (3 pacienti), s Adriamycinem (1 pacient), s BLM a vinblastinem (1 pacient) nebo s BLM a epirubicinem (1 pacient). Objektivní odpověď byla prokázána u dvou pacientů (15 %). U jednoho pacienta byla kompletní odpověď, u druhého částečná odpověď. Většina popsaných tradičních režimů chemoterapie z konce 80. let 20. století vykazovala nízkou účinnost a vysokou toxicitu. V devadesátých letech několik skupin lékařů popsalo zkušenosti s trojkombinací chemoterapie Vincristin 1 mg/m², BLM 15 mg/m² a MTX 30 mg/m² v týdenním režimu po dobu 12 týdnů. Pizzocaro a Piva (43) popsali částečnou remisi u 3/5 pacientů, ale s těžkou plicní toxicitou, kdy se u dvou pacientů rozvinula plicní fibróza. V roce 1991 Dexeus (44) s kolegy publikovali trojkombinaci chemoterapie, která se na delší dobu stala standardem pro karcinom penisu. Použili CDDP 20 mg/m² den 2–6, MTX 200 mg/m² den 1. a 15 a BLM 10 mg/m² den 2–6 a popsali pozitivní odpověď u 10/14 pacientů. Bohužel, později se nepodařilo dalším autorům potvrdit stejně pozitivní výsledky a naopak pozorovali i závažnější toxicitu včetně úmrtí následkem chemoterapie.

Po pozitivních zkušenostech se zařazením taxanů do léčby SCC jiných lokalizací byl paclitaxel rovněž experimentálně použit v kombinaci s carboplatinou u karcinomu penisu (45, 46). Bermejo (45) použil tuto kombinaci u dvou pacientů v neoadjuvantním podání před disekcí lymfatických uzlin a popsal výraznou regresi a prodloužené

přežití ve srovnání proti historickým kontrolám: 82 vs. 50 měsíců. Tolerance uvedené kombinace byla dobrá. Pizzocaro s kolegy (46) kombinovali CDDP (50 mg/m² den 1 a 2 s 5FU (1 000 mg/m² den 2–5 a s paclitaxelem 120 mg/m² den 1). Popsali pozitivní odpověď u 5/6 léčených pacientů a vedlejší účinky nepřekročily grade 2. Slibné výsledky ze studie fáze 2 s neoadjuvantním podáním Paclitaxelu 175 mg/m² den 1, Ifosfamid 1 200 mg/m² den 1 až 3 a CDDP 25 mg/m² den 1 až 3 publikoval Pagliaro (37). Bylo dosaženo tří kompletních a 12 částečných remisí ze 30 pacientů zahrnutých ve studii. Odpovědi bylo tudíž dosaženo v 50 % případů. Ve 30 % bylo onemocnění stabilizováno a ve 20 % progredovalo. Šlo o pacienty s objemnými uzlinovými metastázami N2, N3. Chirurgické odstranění metastáz po chemoterapii podstoupilo 22 pacientů (73,3 %). Prodloužení doby do progresu i celkové přežití byly statisticky významně vztaženy k odpovědi na chemoterapii. 30 % pacientů bylo bez známek choroby s mediánem sledování 36 měsíců (14–59 měsíců).

Z uvedených údajů je vidět, že i když přibývají publikace o chemoterapii karcinomu penisu, zatím neexistuje jasné doporučení ani pro kombinaci chemoterapie ani pro její jednoznačné zařazení. Z logických důvodů, alespoň částečně podpořených zkušenostmi publikujících autorů, lze doporučit její zařazení do multimodální léčby v neoadjuvantním podání před chirurgickým výkonem u pacientů stadia III a IV. Nejslibnější se jeví kombinace Paclitaxel + Ifosfamid + CDDP, čtyři cykly před operací (37).

Na podkladě zpráv o zlepšení léčebných výsledků po adjuvantním podání chemoterapie u pacientů s kompletním odstraněním lokálního nádoru i metastatických uzlin N2 doporučuje Evropská urologická společnost (22) podávat u této skupiny pacientů adjuvantní chemoterapii. I když její prospěšnost je zřejmá, zatím není jasné, která kombinace je nejlepší.

U pacientů s diseminovaným onemocněním mimo uzliny nebo u neoperabilních uzlinových metastáz jsou výsledky dosavadní chemoterapie velmi špatné a přežití krátké kolem pěti měsíců. Závěrem o chemoterapii karcinomu penisu lze

Tab. 3. Doporučení pro zařazení chemoterapie u karcinomu penisu (14)**Table 3.** Recommendation for chemotherapy in penile cancer patients

zařazení CHT	klinická situace	doporučená kombinace CHT
adjuvantní	pN2–pN3	CDDP + 5FU + taxany 3–4 cykly
neoadjuvantní	před operací primárně neoperabilních nebo recidivujících uzlinových metastáz	CDDP + taxany ± ifosfamid
paliativní	pouze u nepříliš pokročilé diseminace	

shrnout, že zatím zůstává problematickou kvůli chybění robustnějších dat z klinické praxe a agresivnímu chování pokročilých nádorů. Vzácný výskyt nádoru a jeho léčba rozptýlená na velké množství urologických pracovišť neumožňuje rychlé ověřování nových léků na dostatečném počtu pacientů. Ojedinelé zprávy o použití cílené terapie s anti-EGFR monoklonálními protilátkami panitumumabem a cetuximabem vyžadují další ověření před eventuálním použitím v praxi.

ZÁVĚR

V literatuře lze nalézt množství odkazů týkajících se léčby karcinomu penisu. Kriticky je třeba připustit, že se týkají obvykle malých souborů, často léčených v průběhu mnoha let. Navíc, publikované výsledky nemusí reprezentovat běžnou praxi roztržštěnou na množství malých pracovišť. V posledních 15 le-

tech se rozšířily poznatky o etiologii a biologickém chování nádorů penisu, zároveň se mění názory na dosud používané klasifikace, na potřebu detailnější diagnózy i na dosud užívané metody léčby. To by postupně mělo vést k lepší stratifikaci pacientů pro tu nejvhodnější léčbu. Vzhledem k nízké incidenci je potřebné léčbu karcinomu penisu centralizovat jen do několika center, kde se o léčbě rozhoduje v týmu, kde kromě urologa erudovaného v moderních chirurgických postupech, je také přítomen patolog, radiolog, klinický a radiační onkolog. Pacient by měl být před léčbou velmi podrobně seznámen se všemi možnostmi léčby i s důsledky z ní plynoucími a s možnými komplikacemi. Kvůli možným recidivám je další sledování pacienta nutné. Pokud nádor metastazuje, jde o závažné onemocnění ohrožující pacienta na životě. Časná chirurgická léčba lokálního nálezu a případného uzlinového postižení i nadále hraje podstatnou roli ve vyléčení a prognóze pacienta.

LITERATURA

1. Novák J, Židek I. Carcinoma of the penis. Praha: Grada Publishing, 1996.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008, Int J Cancer 2010; 127: 2893–2917.
3. Dilner J, van Krogh G, Horenblas, et al. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. Scand J Urol Nephrol Suppl 2000; (205): 189–193.
4. Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, et al. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. J Natl Cancer Inst 1993 Jan; 85(1): 19–24.
5. Archier E, Devaux S, Castela E, et al. Carcinogenic risk of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. J Eur Acad Dermatol Venerol 2012 May; (26 suppl 3): 22–31.
6. Philippou P, Shabir M, Ralph DJ, et al. Genital lichen sclerosus/balanitis xerotica obliterans/in men with penile carcinoma: a critical analysis. BJU Int 2013 May; 111(6): 970–976.
7. Bleeker MCG, Heideman DAM, Snijders PJF, et al. Penile cancer: Epidemiology, pathogenesis and prevention. World J of Urology 2008; 27(2): 141–150.

8. Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, et al. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer causes Control* 2009 May; 20(4): 449–457.
9. Michal M, Hes O, Kacerovska D, et al. Klasifikace intraepiteliálních neoplazií předcházejících dlaždicovému karcinomu penisu a jejich analogie s prekancerózami dlaždicových karcinomů vulvy. *Ces Urol* 2014, 18(2): 94–100.
10. Lont AP, Kroon BK, Horenblas S, et al. Presence of high risk human papillomavirus DNA in penis carcinoma predicts favorable outcome in surfoval. *Int J Cancer* 2006 Sep; 119(5): 1078–1081.
11. Bezerra AL, Lopes A, Santiago GH, et al. Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *Cancer* 2001 Jun; 91(12): 5–21.
12. Rubin MA, Kleter B, Zhou M, et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *Am J Pathol* 2001; 159: 1211–1218.
13. Schneider H, Sokol L, Valanský L, et al. Verukózný karcinom penisu – zriedkavý variant dlaždicobunkového karcinómu. *Ces Urol* 2000; 4(2): 43–46.
14. Velazquez EF, Barreto JE, Rodriguez I, et al. Limitations in the interpretation of biopsies in patients with penile squamous cell carcinoma. *Int J Surg Pathol* 2004 Apr; 12(2): 139–146.
15. TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 7. vydání 2009 (česká verze 2011); ÚZIS 93–95.
16. Kayes O, Minhas S, Allen C, et al. The role of magnetic resonance imaging in the local staging of penile cancer. *European Urology* 2007; Vol 51(5): 1313–1319.
17. Hora M, Trávníček I, Kalusová K, et al. Penis šetřící metody léčby nižších T kategorií karcinomu penisu. *Ces Urol* 2014, 18(3): 199–207.
18. Babjuk M, Novák J, Dvořáček J. Nd: YAG Laser v léčbě povrchových lézí penisu. *Rozhledy Chir*, 1998; 77: 497–499.
19. Alexiades-Armenakas MR, Dover JS, Arndt KA. Fractional laser skin resurfacing. *Journal of dermatology*: JDD 2012; 11(11): 1274–1287.
20. Meijer RP, Boon TA, van Venrooij GE, et al. Long-term follow up after laser therapy for penile carcinoma. *Urology* 2007 Apr; 69(4): 759–762.
21. Hora M, Pizinger K, Bursa V, et al. Glansektomie v léčbě karcinomu penisu. *Ces Urol* 2011; 15(1): 15–23.
22. Hakenberg OW, Compérat E, Minhas S, et al. Guidelines on penile cancer, EAU 2014.
23. Pávek V, Drábek M, Lavička Z. Lymfadenektomie sentinelové uzliny epidermoidního karcinomu prostaty. *Ces Urol* 2012, 16(2): 125–128.
24. National Institute for Clinical Excellence (2002) **Guidance on cancer services**. Improving outcomes in urological cancers- the manual. NICE, London: 83–85, také: http://www.nice.org.uk/pdf/Urological_Manual.pdf.
25. Azif M, Logue JP, Swindell R, et al. External – beam radiotherapy in T1–T2 N0 penile carcinoma. *Clinical Oncology* May 2006; 18(4): 320–325.
26. Franks KN, Kancherla K, Sethugavalan B, et al. Radiotherapy for node positive penile cancer: experience of the Leeds teaching hospitals. *J. Urol* 2011 Aug; 186(2): 524–529.
27. Chaudhari AJ, Ghosh S, Bhalavat RL, et al. Interstitial brachytherapy in carcinoma of penis. *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 17–20.
28. Delannes M, Malavaud V, Douchez J, et al. Iridium-192 interstitial radiation therapy for squamous cell carcinoma of the penis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 1891–1895.
29. Gerbaulet A, Lambin P, Haie-Mader C, et al. Brachytherapy of penile cancer. *Ann Urol* 1994; 28: 306–311.
30. Kanfir K, Haie-Mader C, Abano M, et al. Outcome of patients treated with exclusive brachytherapy for carcinoma of penis: the IGR experience. *Clin Oncol* 2000; 12: 25–31.

31. Kiltie AE, Elwell C, Close HJ, et al. Iridium-192 implantation for node-negative carcinoma of the penis. *Clin Oncol* 2000; 12: 25–31.
32. Mazon JJ, Langlois D, Lobo PA, et al. Interstitial radiation therapy for carcinoma of the penis using iridium -192 wires. The Henri Mondor experience (1970–1979) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 1891–1895.
33. Rozan R, Albuisson E, Giraud B, et al. Interstitial brachytherapy for penile carcinoma; a multicentric survey (259 patients), *Radiother Oncol* 1995; 36: 83–93.
34. Suchaud JP, Kantor G, Richard P, et al. Brachytherapy of the cancer of the penis. Analysis of a series of 53 cases. *J Urol* 1989; 95: 27–31.
35. Crook JM, Haie-Meder C, Demanes DJ, et al. American Brachytherapy Society-Groupe Européen de Curiethérapie- European Society of Therapeutic Radiation Oncology (ABC-GEG-ESTRO) consensus statement for penile brachytherapy. *Brachytherapy* 2013; 12: 191–198.
36. Petera J, Odrazka K, Zouhar M, et al. High-dose rate interstitial brachytherapy for the treatment of penile carcinoma. *Strahlenther Oncol* 2004; 180: 123–125.
37. Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamid, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: A phase II study. *J Clin Oncol*, 2010; (28)24: 3851–3857.
38. Ahmed T, Sklarof R, Yagoda A. An appraisal of the efficacy of bleomycin in epidermoid carcinoma of the penis. *Anticancer res* 1984; 4: 289–292.
39. Garnick MB, Skarin AT, Steele GD. Metastatic carcinoma of the penis: complete remission after high dose methotrexate chemotherapy. *J Urol* 1979; 122: 265–266.
40. Shamma FV, Ous S, Fossa SD. Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. *J Urol* 1992; 147: 630–632.
41. Theodore C, Skoneczna I, Bodrogi I, et al. A phase II multicentre study of irinotecan in combination with cisplatin in metastatic or locally advanced penile carcinoma (EORTC protocol 30992). *Ann Oncol* 2008; 19: 1304–1307.
42. Kattan J, Culine S, Droz JP, et al. Penile cancer chemotherapy: Twelve years experience at Institut Gustave-Roussy. *UROLOGY* 1993; 42(5): 559–563.
43. Pizzocaro G, Piva L, Bandieramonte G, et al. Up-to-date management of carcinoma of the penis. *Eur Urol* 1997; 32: 5–15.
44. Dexeus FH, Logothetis CJ, Sella A, et al. Combination of chemotherapy with methotrexate, bleomycin and cisplatin for advanced squamous cell carcinoma of the male genital tract. *J Urol* 1991; 146: 1284–1287.
45. Bermejo C, Busby JE, Spiess PE, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. *J Urol* 2007; 177: 1335–1338.
46. DiLorenzo G, Federico P, Buonerba C, et al. Paclitaxel in pretreated metastatic penile cancer: final results of a phase 2 study. *Eur Urol* 2011; 60: 1280–1284.
47. Pizzocaro G, Nicolai N, Milani A. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. *Eur Urol* 2009; 55: 546–551.

IMUNOSTIMULACE POLYBAKTERIÁLNÍM LYZÁTEM (URIVAC®) V PREVENCI RECIDIVUJÍCÍCH INFEKcí DOLNÍCH MOČOVÝCH CEST

IMMUNOSTIMULATION WITH POLYBACTERIAL LYSATE (URIVAC®)
IN PREVENTING RECURRENT LOWER URINARY TRACT INFECTIONS

Miroslav Hanuš¹, Michaela Matoušková¹, Vlasta Králová¹,
Jan Hiblbauer, jr.², Jakub Szewczyk³, Radek Sýkora³, Riad Sabra⁴, Peter Tomašík⁵,
Jiří Paseka⁶

¹Urocentrum, Praha

²Sanus, Hradec Králové

³Urologické oddělení, FN Ostrava

⁴Urolog, Praha

⁵Urohelp, Brno

⁶Leading Clinical Research

Došlo: 2. 3. 2015

Přijato: 21. 3. 2015

Kontaktní adresa:

MUDr. Michaela Matoušková

Urocentrum Praha

Karlovo náměstí 3, 120 00 Praha 2

e-mail: matouskova@urocentrum.cz

Střet zájmů: žádný.

Prohlášení o podpoře:

Zpracování tohoto sdělení nebylo podpořeno žádnou společností.

SOUHRN

Hanuš M, Matoušková M, Králová V, Hiblbauer J, Szewczyk J, Sýkora R, Sabra R, Tomašík P, Paseka J. Imunostimulace polybakteriálním lyzátem

(Urivac®) v prevenci recidivujících infekcí dolních močových cest.

Infekce močových cest (IMC) zauímají v evropských zemích i u nás dlouhodobě druhé místo ve výskytu infekčních onemocnění v populaci a představují tak významný socioekonomický problém. Spolu s respiračními infekty se rozhodující měrou podílejí na preskripci antimikrobiálních přípravků. Extenzivní antimikrobiální léčba je jednou z nejvýznamnějších příčin nárůstu bakteriální rezistence. Určitou možnost prevence recidiv infekcí dolních močových cest a snížení spotřeby antimikrobiálních preparátů představuje imunostimulace.

Prospektivní multicentrická studie hodnotila klinický účinek, snášenlivost a přínos k léčbě recidivujících zánětů při podávání imunostimulačního přípravku Urivac®.

Počet atak infekcí dolních močových cest se po imunostimulaci významně snížil jak v jejím průbě-

hu, tak po jejím ukončení ($p = 2,2 \times 10^{-16}$). V průběhu imunostimulace bylo bez příznaků 85 % nemocných a při dalším sledování 70,8 %. Snížil se také počet aplikovaných antimikrobiálních přípravků. Subjektivní zlepšení přetrvávalo ve více než 57 % i po ukončení léčby. Mikrobiologická odpověď dosáhla 77 %, v odstupu od ukončení léčby se snižuje. U exacerbací byla uropatogenní flóra detekována v 61 %. Nežádoucí účinky u dvou nemocných vedly k předčasnému ukončení terapeutického režimu.

KLÍČOVÁ SLOVA

Imunomodulační léčba, bakteriální lyzát, recidivující infekce močových cest (RIMC).

SUMMARY

Hanuš M, Matoušková M, Králová V, Hiblbauer J, Szewczyk J, Sýkora R, Sabra R, Tomašík P, Paseka J. Immunostimulation with polybacterial lysate (Urivac®) in preventing recurrent lower urinary tract infections.

In European countries, including the Czech Republic, urinary tract infections (UTIs) have long occupied the second place in the incidence of infectious diseases in the population, thus representing a major socioeconomic problem. Along with respiratory infections, they are the major contributors to the prescription of antimicrobial agents. Extensive antimicrobial therapy is one of the most important causes of increased bacterial resistance. Immunostimulation is a possible way of preventing recurrent lower urinary tract infections and reducing the consumption of antimicrobial agents. A prospective multicentre study evaluated the clinical efficacy, tolerability, and benefit to treatment of recurrent infections with the immunostimulatory drug Urivac®.

The number of attacks of lower urinary tract infections following immunostimulation reduced significantly both during its course and after its cessation ($p = 2.2 \times 10^{-16}$). During immunostimulation, 85 % of patients were symptom-free, and during subsequent follow-up it was 70.8 %. There was associated with a reduction in the number of the antimicrobial agents administered. Subjective improvement persisted in more than 57 % even

after treatment cessation. Microbiological response reached 77 %; it decreases with increased time from treatment cessation. In the case of exacerbations, uropathogenic flora was detected in 61 %. Adverse effects in two patients led to early termination of the therapeutic regimen.

KEY WORDS

Immunomodulatory therapy, bacterial lysate, recurrent urinary tract infection (RUTI).

.....

ÚVOD

Populace českých žen a mužů je s vysokou prevalencí postižena výskytem recidivujících infekcí dolních močových cest. Při léčbě těchto infekčních atak je významným medicínským problémem nárůst antimikrobiální rezistence. Projevuje se nezanedbatelný socioekonomický dopad na nemocnost, omezení intimního i společenského života nemocných s praktickou eliminací jejich sociálních nebo fyzických aktivit. Racionální diagnostické postupy a uvážlivá empirická i kauzální léčba omezují nárůst rezistence současně se snížením ceny léčby, ale praxe je jiná. Z přehledu použitých antimikrobiálních preparátů

Tab. 1. Přehled antimikrobiální léčby v průběhu 12 měsíců před vstupem do studie

Table 1. Overview of antimicrobial therapy within the 12 months prior to study entry

nitrofurantoin	60
amoxicillin	15
fluorochinolony – norfloxacin – ofloxacin – ciprofloxacin	53 17 14
cefuroxin	13
azitromycin	3
klaritromycin	3
trimetoprim	23
cotrimoxazol	22
doxycyklin	7
metronidazol	1

Tab. 2. Kritéria mikrobiologického hodnocení léčby močových infekcí (2)

Table 2. The criteria for microbiological evaluation of the treatment of urinary tract infections (2)

Vyléčení	< 10 ³ cfu/ml původní či jiné bakterie po léčbě
Selhání léčby	> 10 ³ cfu/ml moči původní bakterie po léčbě, rezistence na antimikrobiální přípravek
Relaps	po úvodní eradikaci nález stejného patogena po 4–6 týdnech
Reinfekce	po úvodní eradikaci nález jiného patogena po 4–6 týdnech
Perzistence	přetrvávání < 10 ³ cfu/ml původní bakterie 7.–9. den po léčbě
Superinfekce	nová infekce v průběhu léčby

(tab. 1) vyplývá povážlivá dominance fluorochinolonů.

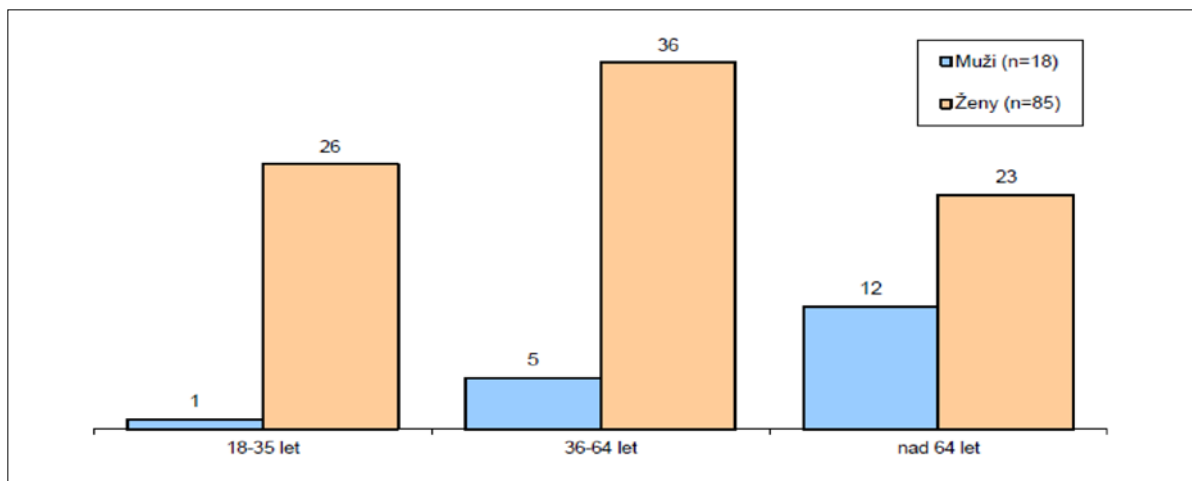
Nejčastějším patogenem komunitních močových infekcí je *Escherichia coli*, kterou detekujeme až u 75 % postižených. Do spektra enteropatogenů patří dále enterokoky, gram-negativní tyče (nejčastěji *Klebsiella sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Proteus sp.*) a mikrokoky. U žen do 20 let je častým původcem cystitid též *Staphylococcus saprophyticus*. Význam těchto bakteriálních původců narůstá s nadužíváním antibiotik, protože se rychle stávají nositeli obtížně řešitelných rezistencí. Ze známých patofyziologických důvodů jsou daleko častěji infekcemi dolních močových cest postiženy ženy v reprodukčním věku. RIMC u nich charakterizují více než dvě ataky obtíží během šesti měsíců, nebo více než tři ataky během jednoho roku. Pro diagnózu je stěžejní klinická symptomatologie spolu s nálezem leukocyturie v močovém sedimentu. Mikrobiologický náález umožní hodnocení signifikantní bakteriurie, úpravu empiricky zahájené léčby a je určitým kritériem jejího hodnocení (tab. 2).

Stanovení diagnózy výlučně podle klinických příznaků není dostatečné a je zdrojem častých relapsů onemocnění a možných komplikací. U žen se IMC velmi často maskují močovým dyskomfortem bakteriální vaginózy. Bez její sanace bývá dlouhodobé ovlivnění mikční symptomatologie prakticky nemožné.

V léčbě RIMC je nezbytná uvážlivá volba antimikrobiální léčby. Velmi důležitá jsou také režimová opatření a podpůrná léčba. Jednou z možností prevence recidivujících atak infekce je imunostimulace, kterou se snažíme podnítit nebo zesílit imunitní odpověď (1).

IMUNITNÍ SYSTÉM A MOŽNOSTI JEHO OVLIVNĚNÍ

Počátky imunoterapie jsou datovány do roku 1893, kdy americký chirurg William B. Coley aplikoval živé či inaktivované kmeny *Streptococcus pyogenes* a *Serratia marcescens* pacientům s nádory. V protiinfekční imunitní odpovědi se uplatňují složky přirozené i specifické imunity. Patogenicita a virulence mikroorganismu a obranyschopnost makroorganismu se uplatňují v rozvoji infekce. Virulenci charakterizuje schopnost adherence bakterií k urotelu s následnou schopností intraepiteliální invaze. Kolonizaci umožňují adheziny a invaziny mikroorganismů. Mechanizmy nespecifické imunity se snaží ochránit tělesný povrch před působením mikrobů a při osídlení pak brání průniku do organismu. Pokud přesto proniknou mikroorganismy do vnitřního prostředí, snaží se bránit jejich dalšímu šíření a likvidovat je. Hlavním faktorem humorální imunity sliznic je hlen, substance sestávající se z polysacharidů, bílkovin a sekrečních proteinů slgA. Chrání sliznice před poškozením, současně zabraňuje přístupu bakterií ke sliznicím a omezuje jejich adherenci na slizniční povrch. Součástí hlenu jsou baktericidní a bakteriostatické látky jako lysozym, laktoperoxidáza a laktoferin. Imunitní systém sliznic je nazýván MALT (mucosa associated lymphoid tissue), jeho součástí jsou M buňky, makrofágy, buňky T, buňky B a sekreční buňky (2). MALT je součástí ochrany sliznic dýchacích, trávicích a močových cest. Obranným faktorem je také oplachování sliznice dolních močových cest tekutinou (proudem moče) a významná je také obměna buněk sliznic s odlučováním urotelií.



Graf 1. Věkové rozdělení souboru

Graph 1. Age distribution of the cohort

Protiinfekční obranná reakce imunitního systému je vždy komplexní, zahrnující zapojení mechanismů nespecifické i specifické (adaptivní) imunity.

METODIKA

Prospektivní multicentrická studie probíhala na pěti urologických pracovištích v České republice od dubna 2012 do dubna 2014. Nemocným s recidivujícími infekty dolních močových cest byl podáván bakteriální imunomodulátor Urivac®, přípravek vyrobený z usmrcených a různě tepelně opracovaných bakteriálních těl nebo některých jejich částí (bakteriální stěny, organely). Lyzát Uri-vac® je připravený z kmenů *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* a *Propionobacterium acnes*. Je upraven do lékové formy kapslí. Podává se jedna kapsle ráno nalačno 10 dní a po 20denní pauze se režim opakuje. Základní kúra probíhá obvykle 3–6 měsíců, ve studii jsme volili šest měsíců. Všichni nemocní podepsali souhlas se sledováním, léčebným režimem a vyplňováním karty pacienta.

Všichni nemocní byli klinicky a mikrobiologicky vyšetřeni v den zařazení do studie – D0, po měsíci D30, dále pak v den D90, D180 a po roce D360. V případě klinických obtíží proběhlo mimořádné šetření spojené s opakovaným klinickým vyšetře-

ním a vyšetřením moči. Způsob odběru moči byl ponechán na zvyklostech pracoviště, až ve 39 % zvolili lékaři katetrizaci.

Hodnotili jsme počet infekčních atak, počet dní s antimikrobiální léčbou, počet dní se symptomatickou léčbou, nežádoucí účinky léčby, subjektivní potíže a fyzikální nález u nemocných, včetně nálezů mikrobiologických.

Sledované hodnoty jsme posuzovali jak v souboru nemocných s imunostimulací, tak kontrolně v tomtéž souboru nemocných za posledních 12 měsíců před vstupem do studie, kdy byli léčeni jenom antimikrobiálními preparáty a symptomatickou léčbou. Porovnávat výsledky ve zkoumaném souboru nemocných proti nemocným s relapsem IMC bez léčby, nebo při podávání placebo, nebylo možné z etických důvodů. Studii vyhodnotila nezávislá statistická agentura.

SOUBOR NEMOCNÝCH

Do sledování bylo zařazeno 106 pacientů, z toho 87 žen a 19 mužů. Průměrný věk v souboru dosáhl 52,1 roku, byl vyšší u mužů 64,7 <27; 83> roku a nižší u žen 49,5 <19; 83> roku (graf 1). Rozdíl v průměrném věku mužů a žen byl signifikantní ($p \leq 0,002$).

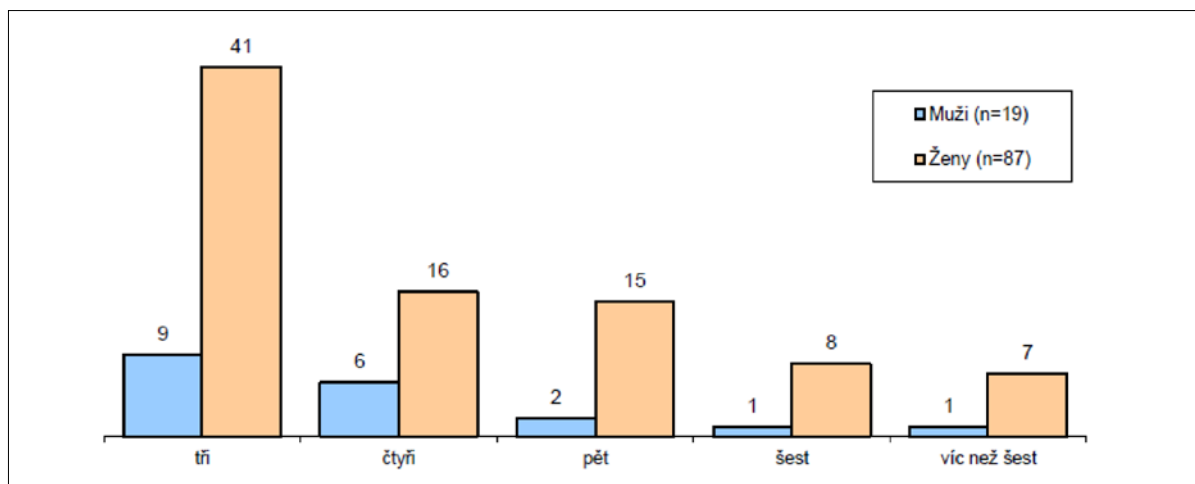
V uplynulých 12 měsících před zařazením do studie měli nemocní řadu infekčních atak léčených antimikrobiální léčbou (medián čtyři ataky) bez

Tab. 3. Počty nemocných v kohortách podle počtu atak IMC před zařazením do studie

Table 3. The numbers of patients in the cohorts according to the number of UTI attacks prior to study enrolment

Počet	Muži			Ženy			Celkem		
atak	počet	%	% kum.	počet	%	% kum.	počet	%	% kum.
tři	9	47,4 %	47,4 %	41	47,1 %	47,1 %	50	47,2 %	47,2 %
čtyři	6	31,6 %	78,9 %	16	18,4 %	65,5 %	22	20,8 %	67,9 %
pět	2	10,5 %	89,5 %	15	17,2 %	82,8 %	17	16,0 %	84,0 %
šest	1	5,3 %	94,7 %	8	9,2 %	92,0 %	9	8,5 %	92,5 %
víc než šest	1	5,3 %	100,0 %	7	8,0 %	100,0 %	8	7,5 %	100,0 %
Celkem	19	100,0 %	—	87	100,0 %	—	106	100,0 %	—

Parametr	Celkem	Muži	Ženy	Test rozdílu výběrů
počet dat	106	19	87	použit Wilcoxonův test p=0,626 rozdíl středních hodnot není statisticky významný
střední hodnota	4,21	4,32	4,19	
směrodatná odchylka	1,773	2,730	1,508	
95% interval stř. hodnoty	3,9–4,6	3,0–5,6	3,9–4,5	
medián	4	4	4	
minimum	3	3	3	
maximum	15	15	10	



Graf 2. Počty nemocných v kohortách podle počtu atak IMC před zařazením do studie

Graph 2. The numbers of patients in the cohorts according to the number of UTI attacks prior to study enrolment

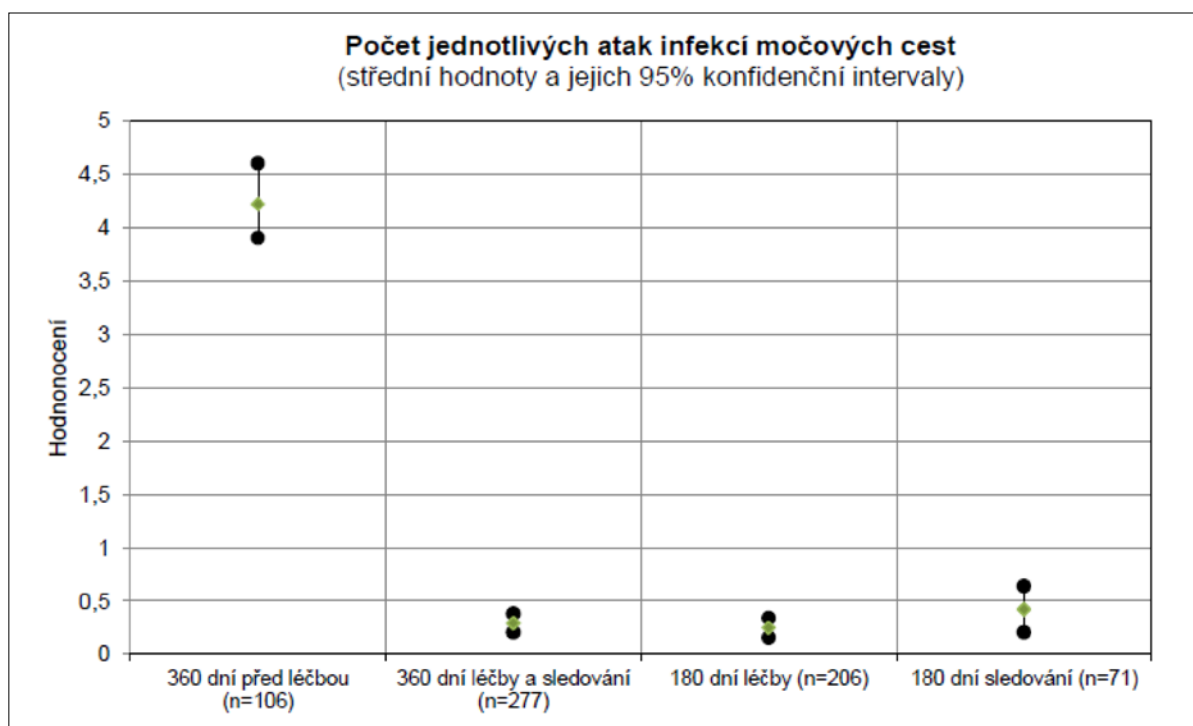
rozdílu mezi pohlavími (tab. 3, graf 2). Ženy stonaly déle než muži ($p = 0,010$) a infekční ataky omezovaly aktivity nemocných v průměru 19 dní u žen a 12,8 dní u mužů. Malý soubor nemocných mužů tvořili vesměs riziková nemocní s infravezikální obstrukcí. Ze souboru vybočoval 27letý nemocný s anamnestickou cystoprostatitidou s udáváním patnácti recidivami za rok, kterému byla antibiotická léčba mimo naše pracoviště indikována zřejmě

až neúměrně často a který si posléze antibiotika „ordinoval“ sám.

Ataky IMC byly v té době u všech nemocných léčeny jenom antimikrobiální léčbou (medián 25 dní $<10; 260>$) a nezjistili jsme statisticky významný rozdíl mezi muži a ženami ($p = 0,484$). Počet dní se symptomatickou léčbou byl vyšší, průměrná doba dosáhla 57,4 dne, a ani zde nebyl významný rozdíl mezi muži a ženami.

Tab. 4. Hodnocení počtu atak močových infekcí**Table 4.** Evaluation of the number of urinary tract infection attacks

	360 dní před léčbou	360 dní léčby a sledování	180 dní léčby	180 dní sledování
f počet	4,217 (3,9–4,6)	0,292 (0,205–0,380)	0,248 (0,159–0,339)	0,422 (0,205–0,640)
medián	4	0	0	0
p	2,2 x 10 ⁻¹⁶		0,05	

**Graf 3.** Počet atak močových infekcí – střední hodnoty a jejich 95% konfidenční intervaly**Graph 3.** The number of urinary tract infection attacks – the mean values and their 95% confidence intervals

VÝSLEDKY

Pacienti byli sledováni v D0, D30, D90, D180 a D360 a mimořádnými kontrolami. Součástí kontrol bylo klinické vyšetření a vyšetření moči, včetně testování mikrobiologického.

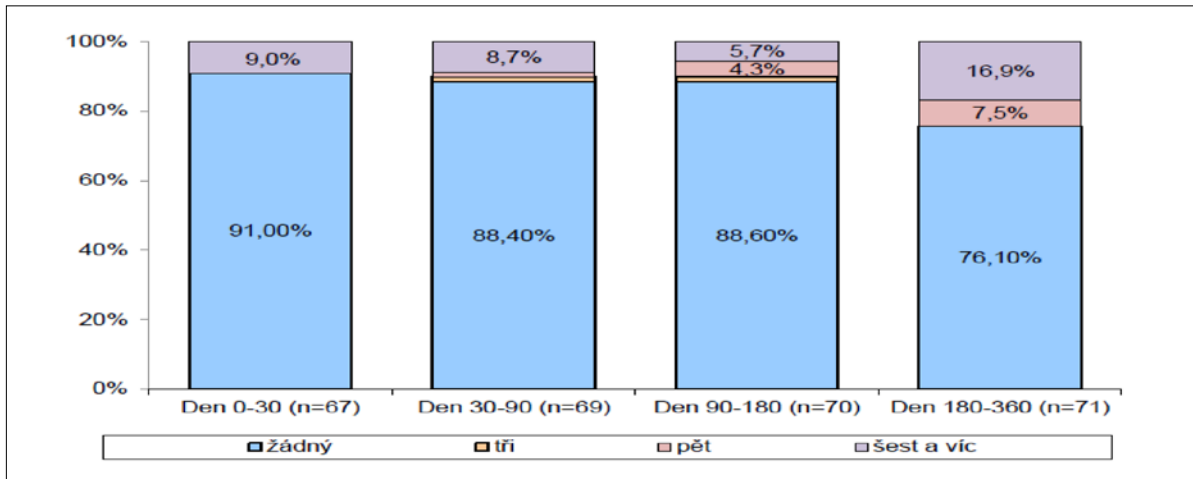
Výskyt nových atak IMC

Hodnotili jsme výskyt nových infekcí v průběhu léčby a sledování nemocných při aplikaci lyzátu Urivac® a porovnali ho s kontrolním 12měsíčním obdobím před zahájením imunomodulace. Pro ověření přetrvávajícího efektu léčby jsme doplnili porovnání počtu infekcí během léčby (D0–D180) a v období následného sledování (D180–D360). Počet atak infekcí močových cest se signifikant-

ně lišil v období léčby a sledování nemocných proti kontrolnímu období před imunostimulací ($p = 2,2 \times 10^{-16}$), ale nebyl statisticky významný rozdíl mezi období léčby a následným šestiměsíčním sledováním (tab. 4, graf 3).

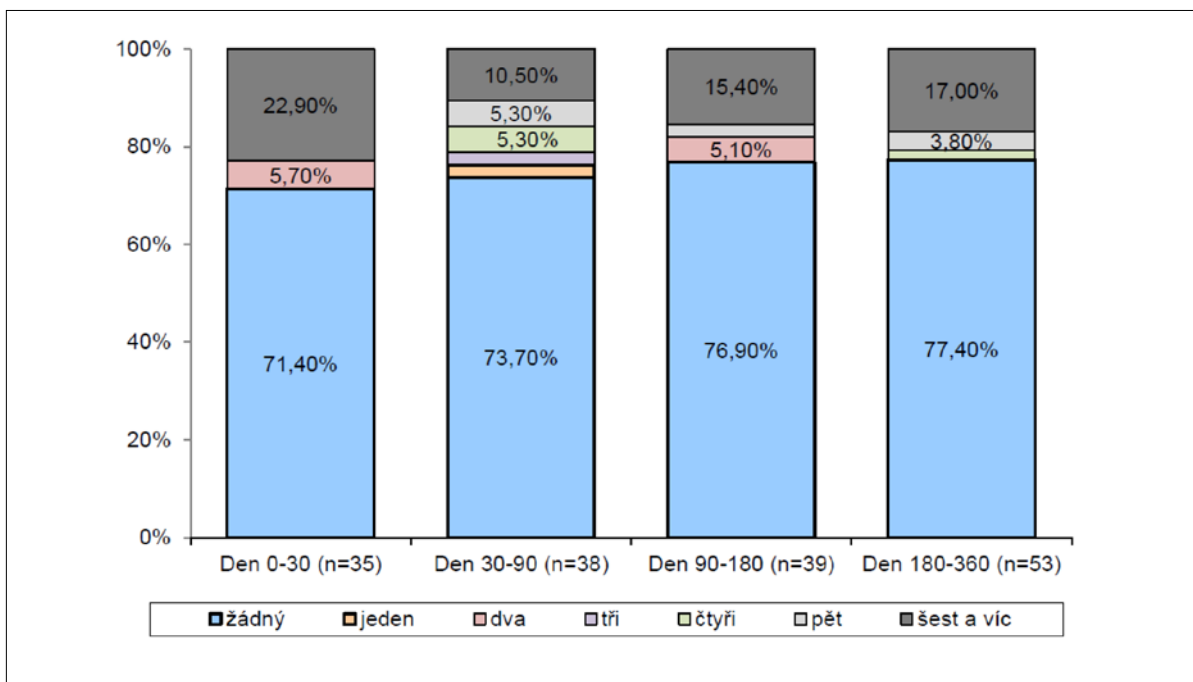
Antimikrobiální léčba IMC

V průběhu imunostimulace jsme zaznamenali významné snížení spotřeby antimikrobiálních preparátů (graf 4). Pouze 9 % nemocných potřebovalo antibiotickou léčbu ve dnech D0–D30, 11,6 % nemocných bylo léčeno ve dnech D30–D90. Ve fázi sledování po ukončení imunostimulace ve dnech D180–D360 nepotřebovalo antimikrobiální léčbu 76,1 % nemocných s anamnézou RIMC.



Graf 4. Antimikrobiální léčba IMC – dny

Graph 4. Antimicrobial therapy of UTIs – days



Graf 5. Symptomatická léčba IMC – dny

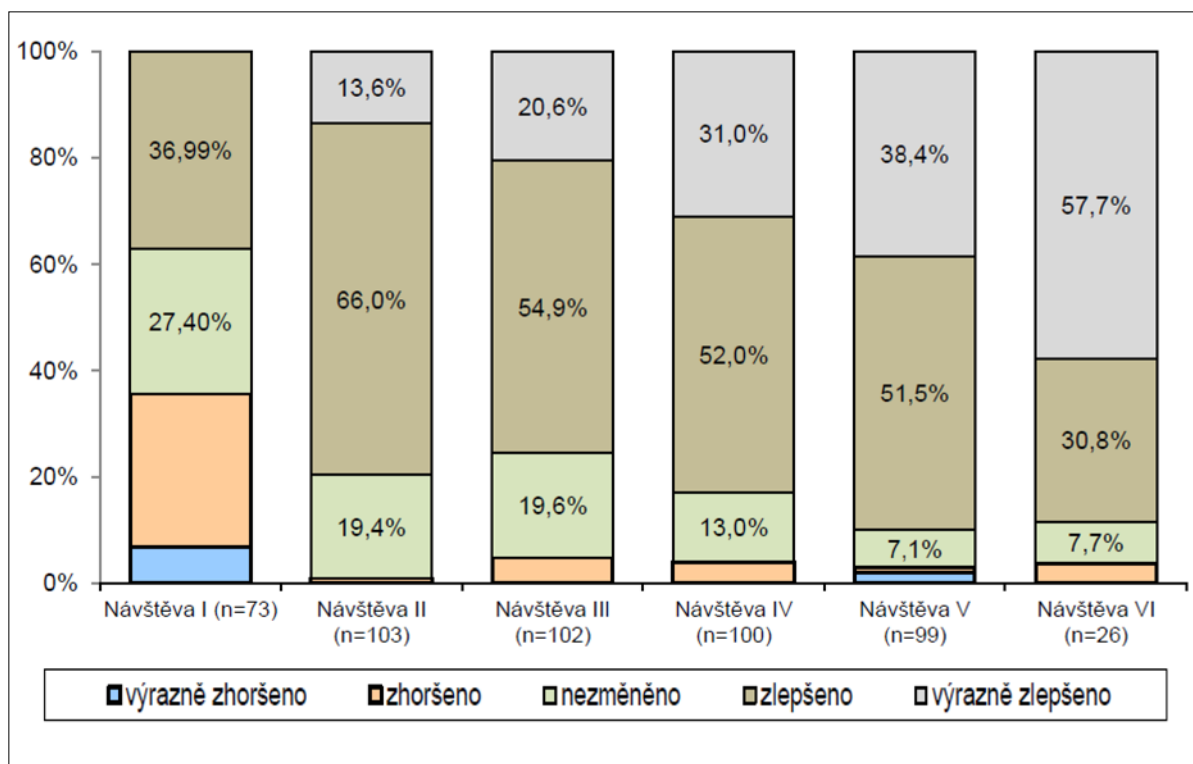
Graph 5. Symptomatic treatment of UTIs – days

Symptomatická léčba IMC

V průběhu imunostimulace významně poklesl také počet dnů se symptomatickou léčbou IMC (graf 5). Analýza prokázala, že statisticky významně nejčastěji je s potřebou symptomatické léčby zastoupen počet „žádný“ ($p \leq 0,003$). Podíl této nejčastější kategorie byl ve všech čtyřech sledovaných obdobích obdobný. Pohyboval se mezi 71,4–77,4% a minimální rozdíly nebyly signifikantní ($p \leq 0,622$).

Nežádoucí účinky léčby

U dvou nemocných byl v protokolu od ošetřujícího lékaře zaznamenán nežádoucí účinek. V jednom případě šlo o „dechové potíže“ s předpokládanou alergickou etiologií. U ženy ve věku 67 let ale léčba nebyla přerušena. Ve druhém případě, u muže ve věku 83 let, šlo o úpornou obstipaci ve 2. měsíci léčby a na žádost nemocného byla léčba ukončena.



Graf 6. Subjektivní hodnocení léčby nemocnými

Graph 6. Patients' subjective evaluation of treatment

Přerušení léčby

U jedné nemocné (25 let) byla léčba předčasně ukončena pro graviditu, druhá (25 let) změnila bydliště a léčbu ukončila na vlastní žádost, třetí (72 let) ukončila předčasně léčbu pro zhoršení celkového stavu.

Subjektivní hodnocení léčby nemocnými

Subjektivní hodnocení léčby nemocnými je jedním z klíčových parametrů (graf 6).

Statistická analýza souboru prokázala, že při první návštěvě nebyl signifikantní rozdíl mezi zlepšením a zhoršením subjektivního stavu nemocných ($p \leq 0,857$). U všech následujících kontrol potom významně převažuje zlepšení ($p \leq 2,2 \times 10^{-16}$). Subjektivní hodnocení se s narůstajícím časem (v průběhu kontrol) statisticky významně zlepšuje. Lze to doložit závěrem korelační analýzy, která predikuje pro Pearsonův korelační koeficient statisticky významnou závislost ($p \leq 0,020$). **Pearsonův korelační koeficient** vyjadřuje sílu lineární závislosti mezi dvěma veličinami. Pokud spolu totiž dva jevy korelují, pak jsou pravděpodobně provázané (zá-

vislé), ale nelze z toho soudit na kauzální souvislost, tj. že by jeden jev byl příčinou a druhý následkem.

DISKUZE

Imunostimulační léčba představuje podání látek, u kterých je doložen stimulační vliv na imuno-kompetentní buňky, což se v důsledku projeví zvýšenou tvorbou a dozráváním těchto buněk, jejich zvýšenou funkční aktivitou nebo zvýšenou produkcí jejich mediátorů. Je možno k nim řadit již výše zmíněné transfer faktory, očkování živými, ale i oslabenými, usmrcenými a/nebo subjednotkovými vakcínami.

V této skupině látek bude zřejmě budoucnost patřit specifickým stimulačním faktorům, jako jsou interleukíny a faktory stimulující kolonie, z nichž se již nyní používá na specializovaných pracovištích erythropoetin, G-CSF (faktor stimulující tvorbu kolonií granulocytů) a GM-CSF (faktor stimulující tvorbu kolonií granulocytů a monocytů) u těžkých granulocytopenií nebo interleukin IL-2 ke stimulaci

LAK buněk (*lymphokine activated killer cells*) k lokální léčbě (3).

Mezi nejčastěji používané syntetické preparáty patří Isoprinosine (inosinum pranobexum). Účinek tohoto léku je virostatický a imunostimulační se zaměřením na buněčnou imunitní odpověď, tedy aktivaci T a B lymfocytů a přirozených zabíječů – NK buněk (3).

V běžné klinické praxi se k imunostimulaci používají hlavně komerční bakteriální imunomodulátory, individuálně vyráběné autovakcíny a zásobní (stock) vakcíny.

Bakteriální imunomodulační vakcíny jsou běžně připravovány podle standardní metodiky „Návrh na standardné metody přípravy bakteriových imunomodulačních stock vakcín“, vydané jako příloha č. 2/1991 k Acta hygienica, epidemiologica et microbiologica (4).

V protinádorové léčbě se dosud používá upravená BCG vakcína, která se uplatňuje při identifikaci a likvidaci zbylých nádorových buněk po odstranění hlavní nádorové masy solidních nádorů (5). Přípravek Immucyst se používá při léčbě karcinomu močového měchýře, kde v dutině po odstraněném nádoru aktivuje místní složky přirozené imunity.

Terapie bakteriálními lyzáty (Ribomunyl, Broncho-Vaxom, Luivac) se osvědčila především v léčení recidivujících infekcí respiračního traktu (6, 7, 8), ale bakteriální lyzáty jsou dostupné také v urologii. Je to nejdéle používaný Uro-Vaxom, NefroVaxin HP a zkoumaný Urivac® s nejširším spektrem lyzátů (8).

Jedna tobolka Uro-Vaxomu obsahuje 60 mg složky OM-89 cryodesiccatum, které odpovídá 6 mg lyzátu *Escherichiae coli*, která je predominantním vyvolavatelem nekomplikovaných i komplikovaných zánětů močových cest, i když *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.* a *Enterococcus faecalis* se vyskytují ve zvýšené frekvenci v komplikovaných IMC (8). Terapeutickou indikací je použití v rámci prevence opakujících se infekcí močových cest a výjimečně jako přídatná léčba při léčbě akutních infekcí močových cest. Využití imunostimulace u akutních forem urologických zánětů není běžně užívaná praxe. Naopak u recidivujících cystitid je imunostimulační léčba zásadní a měla by být nemocným nabízená jako standardní (9).

Ve velké evropské randomizované dvojité zaslepené studii složka OM-89 signifikantně snižovala výskyt recidivující močové infekce během 12 měsíců trvání studie. Výsledky potvrdily, že složka OM-89 je cennou komponentou řešení recidivující močové infekce (10).

NefroVaxin HP obsahuje kombinaci purifikovaných lyzátů ze šesti mikroorganismů (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Propionibacterium acnes*) a obsahuje také beta glukan. Užívá se ve stejném schématu podávání jako Urivac® po dobu tří měsíců. Po dvouměsíční přestávce se doporučuje terapii zopakovat (8).

V současné době EAU guidelines doporučují antibiotickou profylaxi v prevenci recidivující močové infekce jako primární strategii (11). Obdobný postup předpokládají i Doporučené postupy pro praktické lékaře v ČR (12). Při faktu, že stále více uropatogenů se stává rezistentních k určitým typům antimikrobiálních preparátů, zvažují se také alternativní profylaktické strategie. Jednou z takových možností je perorální podávání imunoaktivních frakcí *Escherichia coli*, eventuálně bakteriálních lyzátů z kmenů nejčastějších původců IMC (12, 13).

Při podezření na vrozený imunodeficit, kdy novorozenec neprospívá a trpí častými infekcemi již od narození (pneumonie, otitidy, kožní infekce, vážnější infekce GIT, výrazné reakce na očkování), je imunologické vyšetření jednoznačně indikováno a imunomodulační léčba se potom vede podle výsledků vyšetření a pod dohledem alergologa/klinického imunologa. U nemocného, který se v předškolním a školním období vyvíjí standardním způsobem s běžně probíhajícími infekcemi, je možné základní imunomodulaci (trvajících 3–4 měsíce) indikovat bez imunologického vyšetření (14).

Imunomodulaci vakcínou považoval za alternativu antibakteriální profylaxe a léčby recidivujících uroinfekcí již Rugendorff v roce 1992 (15). Tento terapeutický postup zvyšuje hladinu interferonů v séru, počet T-lymfocytů, sekreci IgA na sliznici močových cest a výrazně snižuje počet RIMC (16). Ačkoliv experimentálních i klinických údajů o účinnosti takového postupu přibývá, je třeba v dalších studiích získat naprosto přesvědčivé důkazy o tom,

že tato strategie je v prevenci RIMC obdobně efektivní jako profylaxe antibiotická (17). Významnou profylaxi recidivující IMC je racionální antibiotická léčba akutních IMC. Samozřejmou součástí všech imunostimulačních postupů je posléze dodržování režimových opatření nemocnými, nepřecházení nemocí a jejich doléčení (5). V době, kdy většina jedinců nedodržuje pravidelnou životosprávu, při interkurentních infekcích opakovaně onemocní přemáhá, nedodržuje klid na lůžku při febrilním onemocnění, které se od samého počátku léčí antibiotiky, se nelze divit, že odolnost populace klesá. U nemocných s anamnézou vleklých obtíží a s podezřením na intracelulární přežívání *E. coli* je vhodné použít dlouhodobější dávkování imunomodulátorů bakteriálního původu v horizontu 9–12 měsíců (18). Zatím spíše experimentální cestou v řešení RIMC je možnost obnovení správné funkce urotelu reparací glykosaminové (GAG) vrstvy ve struktuře urotelu. Jejími zásadními komponentami jsou aminosacharidy kyselina hyaluronová (HA) a chondroitinsulfát (CS). Rejchrt a spol. letos prokázali, že intravezikální terapie kyselinou hyaluronovou a chondroitinsulfátem vede dokonce i u nemocných po míšním poranění na režimu čisté intermitentní autokatetri-zace k významnému snížení výskytu recidivujících symptomatických uroinfekcí a menšímu podílu

multirezistentních patogenů při chronické kolonizaci dolní močových cest (19).

ZÁVĚRY

Urivac® obsahuje 5 mg bakteriálního lyzátu z kmenů nejčastějších původců urologických zánětů (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Propionibacterium acnes*). Podává se ve tříměsíčním režimu a v průběhu roku je ho možné použít opakovaně (20). Podávání provádí signifikantní pokles počtu infekčních atak ($p = 2,2 \times 10^{-16}$), který přetrvává i po ukončení léčby se subjektivním zlepšením v 57 %. V době léčby bylo bez příznaků 85 % nemocných, při dalším sledování 70,8 %. Významně se snížil počet dní vynucené antimikrobiální i symptomatické léčby. Mikrobiologická odpověď dosahuje 77 %, v odstupu od ukončení léčby se snižuje. U exacerbací byla uropatogenní flóra detekována v 61 %. Nežádoucí účinky u dvou nemocných vedly k předčasnému ukončení terapeutického režimu. Polyvalentní lyzáty jsou jednou z alternativ v profylaxi RIMC. Urivac® je takovou významnou možností s předpokladem dobré klinické odpovědi.

LITERATURA

1. Bystroň J. Recidivující infekce a možnosti jejich ovlivnění imunomodulací. Med. Praxi 2010; 7(3): 115–121.
2. Bartoníčková K. Uroinfekce. Galén 2000, 79 s.
3. Petanová J. Imunostimulační terapie, rizika, přínosy, současné možnosti. Interní Med. 2011; 13 (9): 343–346.
4. Kotulová D. Návrh na standardné metody přípravy bakteriálních imunomodulačních stock vakcín. Acta Hygienica, Epidemiologica et Microbiologica, příloha č. 2, 1991. Praha: Inst. hygieny a epidemiologie.
5. Conti-Freitas LC, Foss-Freitas MC, et al. Effect of BCG stimulus on proinflammatory cytokine production in laryngeal cancer. Cancer Immunol Immunother. 2009; 58: 25–29.
6. Fučíková T. Imunomodulace. In: Klinická imunologie v praxi (2. vydání). Praha: Galén; 1997: 280–318.
7. Bystroň J. Bakteriální imunomodulátory – současné použití v klinické praxi. Remedia 2010; 20: 298–304.
8. Petanová J. Imunostimulační léčba v urologii. Urol. praxi, 2013; 14(3): 100–103.
9. Bartoníčková K. Komentář k článku Petanové J. „Imunostimulační léčba v urologii“. Urol. praxi, 2013; 14(3): 103.
10. Bauer HW, Alloussi S, Egger G, et al. A Long-Term, Multicenter, Double-Blind Study of an Escherichia Coli Extract (OM-89) in Female Patients with Recurrent Urinary Tract Infections. European Urology, 2005; 47: 542–548.

11. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2014. <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
12. Karen I, Kolek V, Matoušková M, et al. Antibiotická terapie respiračních, močových a kožních infekcí v ordinaci všeobecného praktického lékaře. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře, aktualizace 2014: 31.
13. Ha US, Cho YH. Immunostimulation with Escherichia coli extrakt: prevention of recurrent urinary tract infections. International J Antimicrob Agent 2008; 31 (Suppl 1): S63–67.
14. Bystroň J. Využití bakteriálních lyzátů v klinické praxi. Interni Med. 2012; 14 (1): 12–17.
15. Rugendorff EW. Immunological therapy of recurrent urinary tract infections with immunoactive E. coli fractions in women. Intern. Urogynecol. J. 1992; 3: 174–184.
16. Sabra R. Vezikoureterální reflux, refluxová nefropatie a močové infekce. Praha 1995, Maxdorf-Jessenius.
17. Cruz F, Dambros M, Naber KG, et al. Recurrent Urinary Tract Infections: Uro-Vaxom, a New Alternative. European Urology 2009; Supplements, 8: 762–768.
18. Bartoníčková K. Léčení infekcí močových cest v éře narůstající rezistence na antibiotika. Je imunomodulace smysluplná? Ces Urol, 2009; 1(13): 19–20.
19. Rejchrt M, Havlová K, Kříž J. Prevence recidivujících uroinfekcí intravezikální instilací kyseliny hyaluronové a chondroitinsulfátu u pacientů po míšním poranění. Urol. praxi 2015; 16(1): 43.
20. Proč užívat URIVAC. <http://www.bioveta.cz/cs/humanni-divize/urivac>.

Do České urologie č. 2 připravujeme

- Nové trendy v léčbě renálního angiomyolipomu
- Mikční potíže u pacientů s roztroušenou sklerózou
- Ischemie ledviny při resekcích ledvin a možnosti jejího ovlivnění
- Fyzioterapie v léčbě inkontinence
- Retroperitoneální lymfadenektomie v léčbě testikulárních nádorů
Zkušenosti s resekcí reziduálních mas po chemoterapii
- Tumor glans penis jako klinická manifestace plazmablastického lymfomu
- Liposarkom a ganglioneurom jako primární nádory retroperitonea
- Asynchronní bilaterální seminom na podkladě intratubulární germinální neoplazie – neklasifikovatelný typ
- Nervy šetřící laparoskopická radikální prostatektomie – descendentní postup

VÝZNAM STANOVENÍ MOČOVÉ HLADINY TATI (TUMOUR ASSOCIATED TRYPSIN INHIBITOR) PRO DIAGNOSTIKU A PROGNÓZU TUMORŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

URINE TUMOUR ASSOCIATED TRYPSIN INHIBITOR (TATI) IN DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE BLADDER

Michael Pešl¹, Viktor Soukup¹, Marko Babjuk³, Otakar Čapoun¹, Zuzana Vařová¹, Pavel Dundr², Tomáš Hanuš¹

¹Urologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

²Urologická klinika FNM a 2. LF UK, Praha

³Patologický ústav VFN a 1. LF UK, Praha

Došlo: 13. 10. 2014

Přijato: 30. 1. 2015

Kontaktní adresa:

MUDr. Michael Pešl, FEBU

Urologická klinika VFN a 1. LF UK

Ke Karlovu 6, 128 00 Praha 2

e-mail: pesl_m@hotmail.com

Střet zájmů: žádný.

Prohlášení o podpoře:

Zpracování tohoto sdělení bylo podpořeno grantem PRVOUK P27/LF1/1.

SOUHRN

Pešl M. Význam stanovení močové hladiny TATI (tumour associated trypsin inhibitor) pro diagnostiku a prognózu tumorů močového měchýře.

Cílem práce je zhodnotit význam stanovení hladiny TATI (tumour associated trypsin inhibitor)

v moči pro neinvazivní detekci a odhad prognózy pacientů s tumory močového měchýře.

Soubor, metodika: Do studie jsme zařadili 63 pacientů, z toho 30 s histologicky verifikovaným tumorem měchýře. Střední doba sledování byla 23 měsíce. Pacienti byli rozděleni do jednotlivých skupin v závislosti na rozdílném stupni buněčné diferenciace, stupni nádorové invaze, počtu nádorů a jejich velikosti. Kontrolní skupinu tvořilo 33 pacientů s benigním onemocněním uropoetického traktu.

Výsledky: Průměrná hladina TATI v moči u pacientů s tumorem močového měchýře byla 68,65 µg/l, zatímco v kontrolní skupině to bylo pouze 20,38 µg/l. Průměrná hladina TATI v moči u pacientů s G1 tumorem byla 15,76 µg/l, u G2 tumorů 86,3 µg/l a 33,3 µg/l u nádorů G3. Průměrná hladina TATI v moči u tumorů s TaT1 tumorem byla 73,3 µg/l, u infiltrujících tumorů 40,51 µg/l. Průměrná hladina TATI v moči u pacientů se solitárním tumorem byla 60,28 µg/l a v případě mnohočet-

ného postižení 94,42 µg/l, 26,3 µg/l u tumorů do 3 cm velikosti a 100,02 µg/l u tumorů větších než 3 cm. Průměrná hladina TATI v moči ve skupině pacientů, kteří recidivovali v průběhu sledování, byla 60,3 µg/l a 75,0 µg/l ve skupině bez recidivy onemocnění. Neproказali jsme význam močové hladiny TATI pro odhad rizika recidivy onemocnění.

Závěr: Hodnota TATI v našem souboru nekorelovala s přítomností tumoru močového měchýře. Ve skupině pacientů s tumorem měchýře nekorelovala hladina TATI s jeho velikostí, buněčnou diferenciací ani multiplicitou. Neproказali jsme význam močové hladiny TATI pro odhad rizika recidivy onemocnění.

KLÍČOVÁ SLOVA

Nádory močového měchýře, neinvazivní diagnostika, recidiva, progres, TATI (tumour associated trypsin inhibitor).

SUMMARY

Pešl M. Urine tumour associated trypsin inhibitor (TATI) in diagnosis and prognosis of transitional cell carcinoma of the bladder

Aim: The aim of this study was to assess the utility of TATI level in urine as a non-invasive method for detecting urinary bladder cancer and evaluating its prognosis.

Materials and Methods: Sixty three patients were enrolled in the study (38 men, 25 women), with a mean age of 66.2 years, and an average follow-up time of 23 months. Patients were divided into groups according to tumour grade, stage, number of lesions, and their size. Thirty three patients with benign urological disease were included as controls.

Results: The median TATI level in the group patients with tumours was 68.65 µg/l. In the control group it was 20.38 µg/l. The mean TATI level was 15.76 µg/l in the G1 group, 86.3 µg/l in G2 group, and 33.3 µg/l in G3 group. The mean TATI level in patients with a TaT1 tumour was 73.3 µg/l, and 40.51 µg/l in patients with an invasive carcinoma. The TATI level in solitary tumours was 60.28 µg/l, 94.42 µg/l in multiple tumours, 26.3 µg/l in tumours up to 3 cm, and 100.02 µg/l in larger tumours.

The mean TATI level in the group of patients with bladder tumour recurrence during follow-up was 60.3 µg/l, 75.0 µg/l without recurrence, 12.0 µg/l in patients who progressed, and 55.7 µg/l in patients who did not progress.

Conclusions: Our results demonstrate that the level of TATI in the urine does not correlate with the risk of bladder tumour, tumour size, multiplicity or the grade, and recurrence free survival.

KEY WORDS

bladder tumours, non-invasive diagnosis, recurrence, progression, TATI (tumour-associated trypsin inhibitor)

.....

ÚVOD

Karcinom močového měchýře (KMM) je nejčastější malignitou močového traktu, u mužů patří mezi 7. nejčastější, u žen mezi 17. nejčastější karcinom s incidencí 27 na 100 000 u mužů a 6 na 100 000 u žen (1).

Přibližně 75 % pacientů má v době diagnózy nádor ohraničený na sliznici či submukózní pojivo (CIS, Ta, T1). Tato skupina nádorů je označována jako svalovinu detruzoru neinvazující karcinomy močového měchýře (non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC). Lze je kompletně odstranit transuretrální resekci (TUR) a je pro ně charakteristická vysoká četnost recidiv, která v nejrizikovější skupině NMIBC v rámci dlouhodobého sledování dosahuje až 80 % (2). Po transuretrální resekci následuje intravezikální terapie cytostatiky, event. intravezikální imunoterapie. Zbýlých přibližně 25 % pacientů má tumor invazující svalovinu měchýře. V tomto stadiu je onemocnění řešitelné radikální cystektomií či radikální radioterapií.

Diagnostika nádorů močového měchýře je v současné době založena na kombinaci cytologického vyšetření moči a cystoskopie. Jedná se o invazivní, nákladné a pro pacienta nepříjemné vyšetření. Ve snaze nahradit toto vyšetření je v poslední době věnována značná pozornost nádoro-

rovým markerům, které by umožnily neinvazivní detekci tohoto onemocnění s přijatelnou senzitivitou a specifitou. Jedním z těchto potenciálních markerů je TATI (tumour associated trypsin inhibitor). Jedná se o peptid (6-kDa), který byl poprvé izolován z moči pacientek s ovariálním tumorem, jeho funkcí je inhibice trypsinu a akrosinu. TATI je v malé míře exprimován v některých tkáních i za fyziologických okolností (GIT, pankreas, játra, urotel a jiné), v případě nádorového poškození těchto tkání se však zvyšuje míra jeho exprese i koncentrace v moči. Zvýšená sérová hladina TATI byla popsána u pokročilých ovariálních a renálních tumorů (3, 4). Několik studií prokázalo zvýšenou hladinu ve tkáni, séru i moči u pacientů s uroteliálními karcinomy v porovnání s kontrolním souborem (5, 6, 7). Zvýšená sérová hladina TATI byla zjištěna u pokročilých a metastatických karcinomů měchýře (8).

Cílem práce je zhodnotit význam močové hladiny TATI pro neinvazivní detekci a odhad prognózy pacientů s tumory močového měchýře.

SOUBOR A METODIKA

Pacienti

Do studie jsme v období od září 2006 do ledna 2007 zařadili celkem 63 pacientů (38 mužů, 25 žen). Ve skupině pacientů s tumorem močového měchýře bylo celkem 30 pacientů, do kontrolní skupiny jsme zařadili 33 jedinců s různými benigními urologickými onemocněními (BPH, kongenitální hydronefróza, striktura uretry). Průměrný věk pacientů s tumorem byl 66,2 let (21–87 let), v kontrolní skupině byl průměr 54 let. Pacienti byli rozděleni do jednotlivých skupin v závislosti na rozdílném stupni buněčné diferenciaci (G1 – 6 pacientů, G2 – 20 pacientů, G3 – 4 pacienti), stupni nádorové invaze (Ta – 15 pacient, T1 – 11 pacientů, T2 – 4 pacienti), multiplicitě (solitární tumory – 17 pacientů, mnohočetné tumory – 10 pacientů, u 3 pacientů nebyla informace o multiplicitě k dispozici) a velikosti (do 3 cm – 11 pacientů, nad 3 cm – 19 pacientů). Výsledky byly v jednotlivých skupinách samostatně hodnoceny.

Všichni pacienti s nádory měchýře podstoupili transuretrální resekci (TUR), nádory byly histolo-

gicky verifikovány. Pacienti byli dispenzarizováni podle doporučení Evropské urologické společnosti (EAU Guidelines), hodnocení recidiv a progresu onemocnění probíhalo v období od září 2006 do dubna 2010 (medián 23 měsíce). Charakteristiku skupiny pacientů s tumory měchýře shrnuje tabulka 1, kontrolní skupinu tabulka 2.

Odběr a zpracování vzorků

Vzorky spontánně vymočené moči byly odebrány do 48 hodin před TUR, resp. před výkonem pro benigní onemocnění a byly ihned po odběru zmrazeny na -20 °C a uchovány při této teplotě do doby zpracování.

K detekci TATI ve vzorcích moči byla použita metoda radioimunoassay TiterZyme EIA human Total Survivin Enzyme Immunometric Assay, Assay designs, Inc. (USA).

Všichni pacienti v kontrolní skupině měli negativní výsledek cytologického vyšetření moči (PAP I nebo PAP II) a při cystoskopickém vyšetření nebyl nádor močového měchýře prokázán. U všech zařazených do studie byla vyloučena močová infekce aktuálním kultivačním vyšetřením moči.

Statistické zpracování

Při statistickém hodnocení byl použit program SAS, software release 8.2 (SAS Inc., Cary, USA). Hladina statistické významnosti byla stanovena $p = 0,05$. Korelace mezi hladinou TATI v moči a klinickopatologickými charakteristikami (nádorová invaze, dife-

Tab. 1. Charakteristika tumorů

Table 1. Tumour characteristics

Primozáchyty/recidivy	9/21
Neinfiltrující/infiltrující	26/4
Solitární/mnohočetné	17/10
G1/G2/G3	6/20/4
0–30 mm/větší než 30 mm	11/19

Tab. 2. Charakteristika kontrolní skupiny

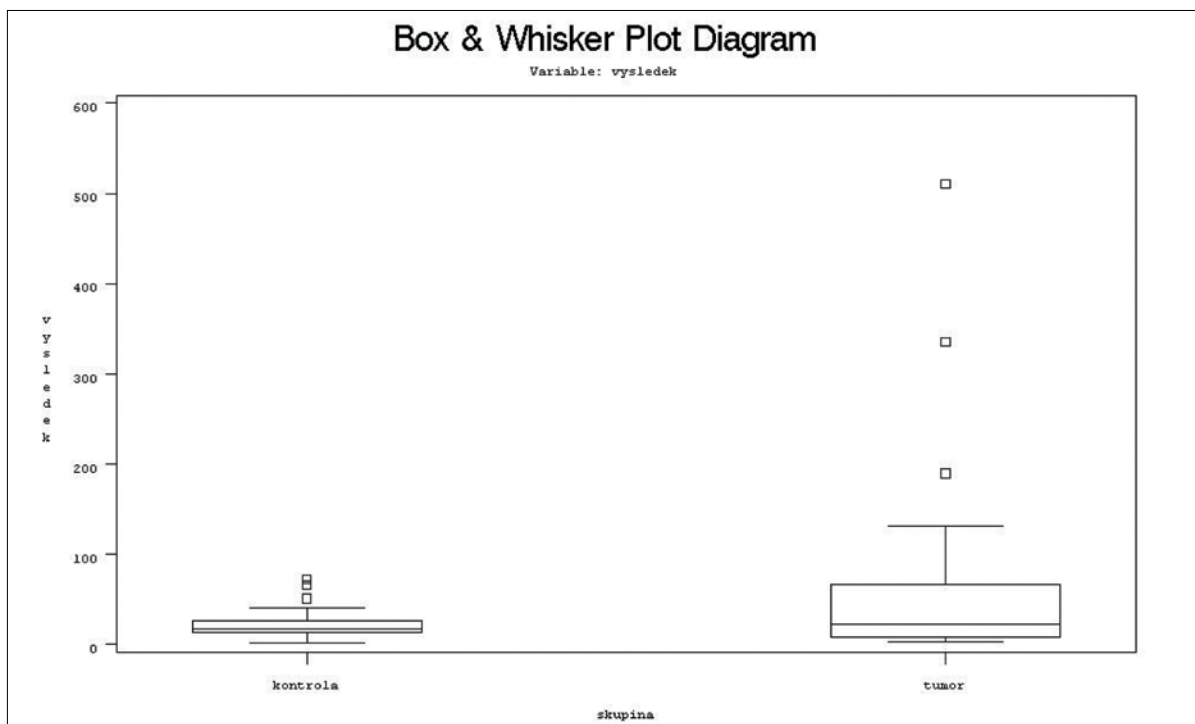
Table 2. Control group characteristics

BHP	28
Kongenitální hydronefróza	3
Striktura uretry	2

Tab. 3.

Table 3.

		Průměrná hladina TATI
Nádorová invaze	Infiltrující tumory (n = 4)	40,51 µg/l
p = 0,8324	Neinfiltrující tumory (n = 26)	73,3 µg/l
Nádorová diferenciace	G1 (n = 6)	15,76 µg/l
p = 0,2132	G2 (n = 20)	86,3 µg/l
	G3 (n = 4)	33,3 µg/l
Velikost nádoru	0–29 mm (n = 11)	26,3 µg/l
p = 0,3320	30 mm a více (n = 19)	100,02 µg/l
Počet nádorů	Solitární tumory (n = 17)	60,28 µg/l
p = 0,6025	Mnohočetné tumory (n = 10)	94,42 µg/l
Primární diagnostika	Tumory (n = 30)	29,5 µg/ml
p = 0,2722	Kontroly (n = 33)	42,33 µg/ml



Graf 1. Průměrné hodnoty TATI u pacientů s tumorem vs. kontroly

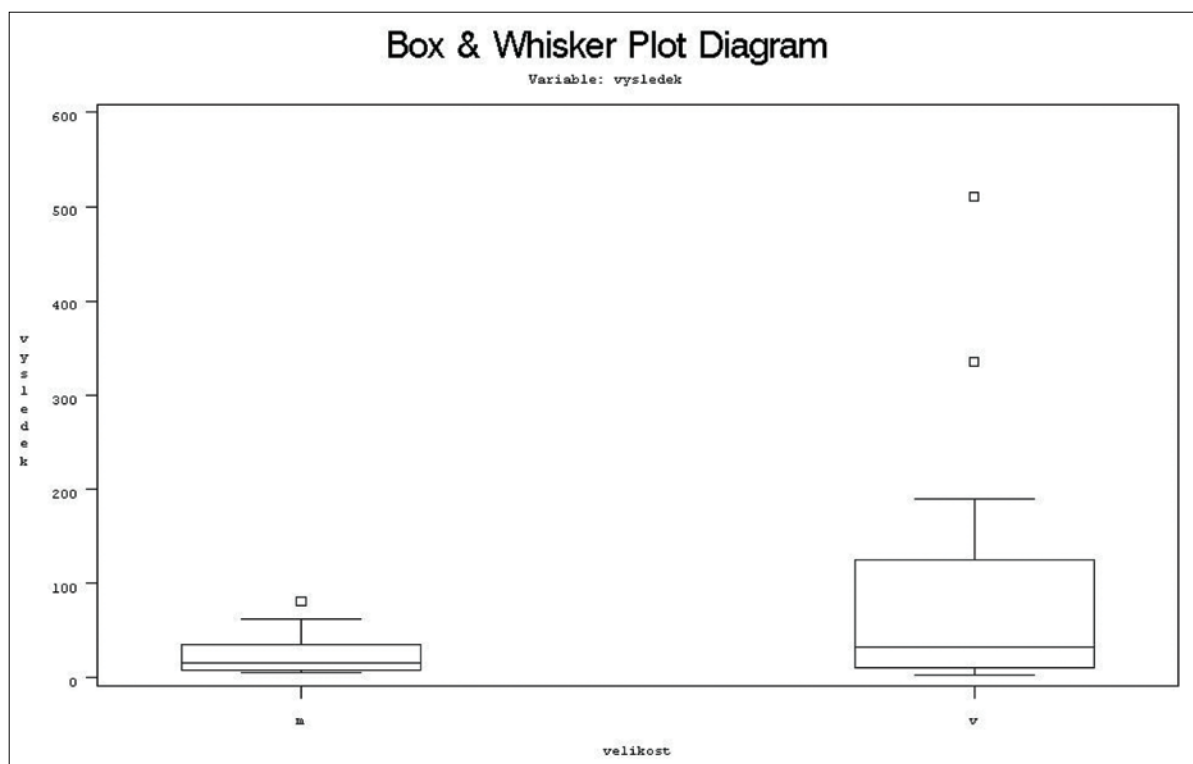
Graph 1. The mean TATI level in patients and screenings

renciace, mnohočetnost, velikost nádoru a recidiva onemocnění) byla zkoumána pomocí chi-square testu nebo Fischerova testu.

Výsledky

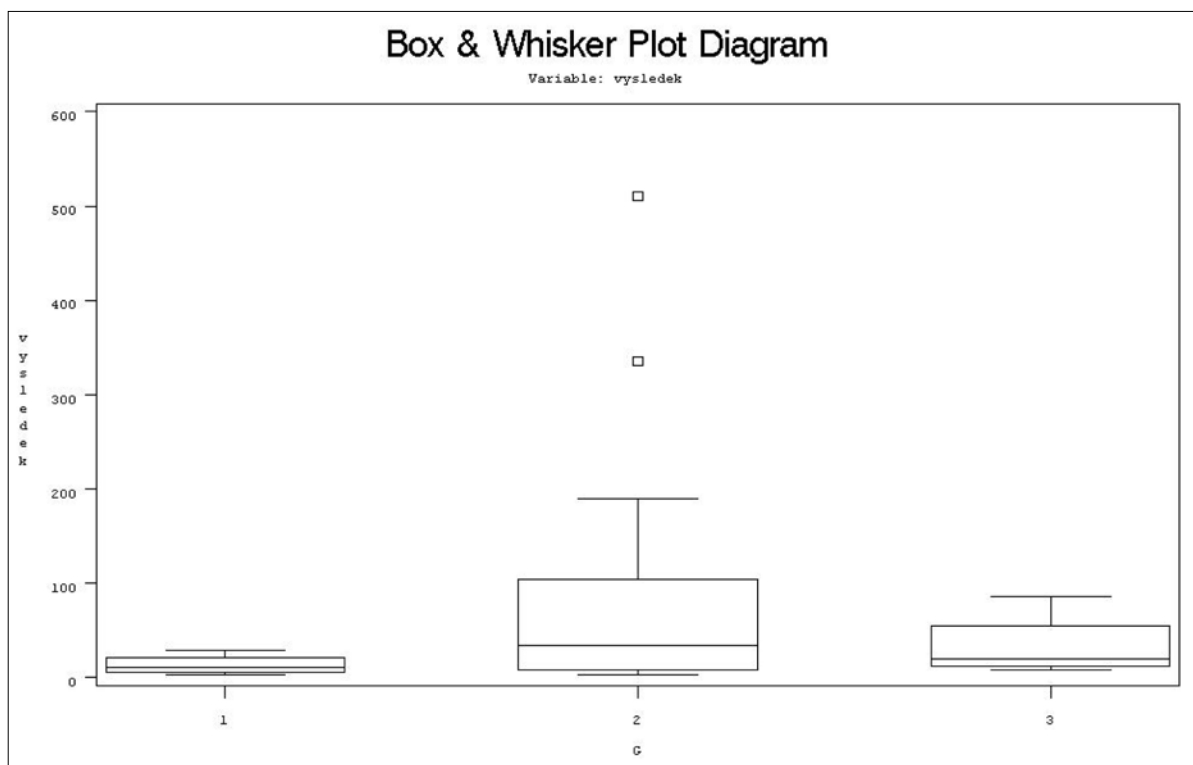
Průměrná hodnota TATI v moči ve skupině s prokázaným karcinomem močového měchýře byla 68,65 µg/l, zatímco v kontrolní skupině byla průměrná hodnota TATI v moči jen 20,38 µg/l, přesto

tento rozdíl nebyl významný. Průměrná hladina TATI nesouvisela s hloubkou nádorové invaze, naopak byla nižší u invazivních nádorů (Tāt1 tumory – 73,3 µg/l, infiltrující tumory – 40,51 µg/l, p = 0,8324), nesouvisela se stupněm buněčné diferenciace (G1 tumory – 15,76 µg/l, G2 tumory – 86,3 µg/l a G3 tumory – 33,3 µg/l, p = 0,2132). Vyšší hodnoty byly prokázány u větších a mnohočetných nádorů (solitární tumory – 60,28 µg/l, mnohočetné



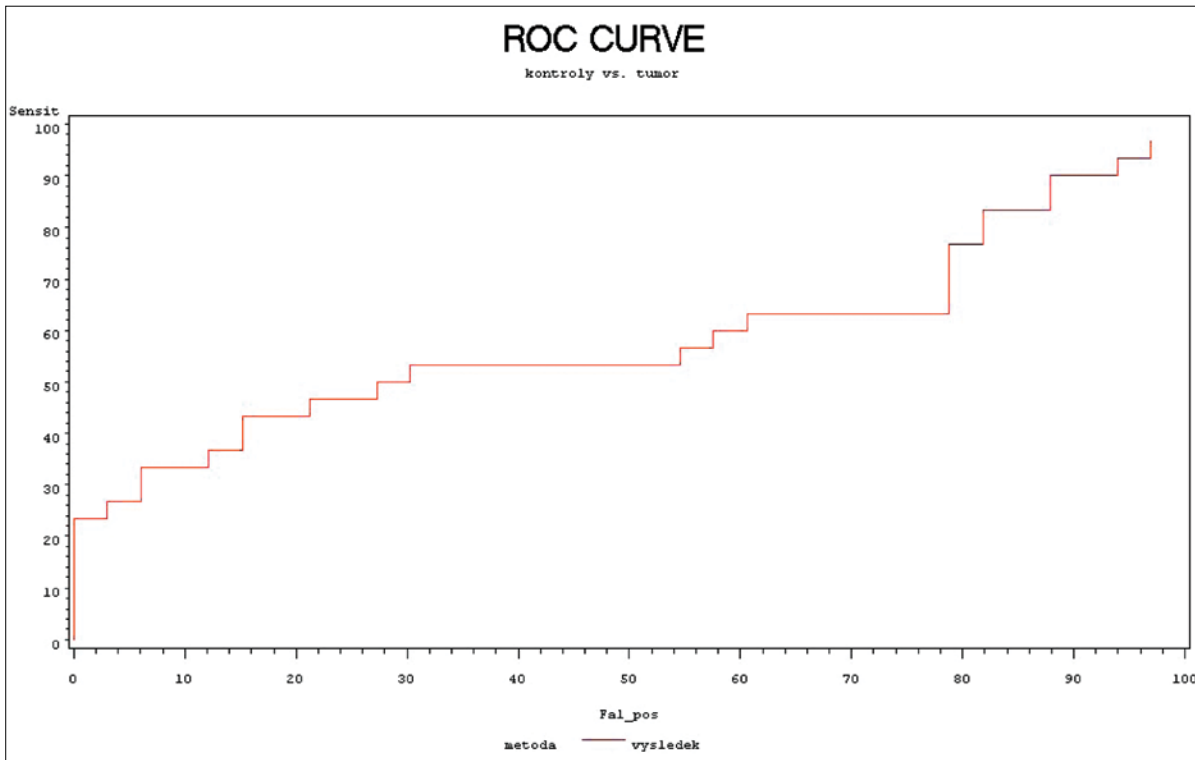
Graf 2. Průměrné hodnoty TATI u pacientů s tumorem do 3 cm (m) a u větších než 3 cm (v)

Graph 2. The mean TATI level in patients with tumour size up to 3 cm (m) and more than 3 cm (v)



Graf 3. Průměrné hodnoty TATI v závislosti na rozdílném stupni buněčné diferenciace

Graph 3. The mean TATI level according to tumour grade



Graf 4. Stanovení hraniční hodnoty TATI

Graph 4. The ROC curve of TATI urine level

tumory – 94,42 $\mu\text{g/l}$ ($p = 0,62$), 26,3 $\mu\text{g/l}$ u tumorů do 3 cm velikosti a 100,02 $\mu\text{g/l}$ u tumorů větších než 3 cm, $p=0,332$). Žádný z rozdílů mezi jednotlivými hodnocenými skupinami nenabyl statistické významnosti (tabulka 3).

Hladina TATI v moči nemá téměř žádnou diskriminační schopnost pro odlišení pacientů s tumory od zdravých kontrol.

Patnáct pacientů v průběhu sledování recidivovalo, zbylých 15 bylo bez recidivy. Průměrná hladina TATI v moči ve skupině pacientů, kteří recidivovali v průběhu follow-up, byla 60,3 $\mu\text{g/l}$ a 75,0 $\mu\text{g/l}$ ve skupině bez recidivy onemocnění.

Při hodnocení času do recidivy pomocí Kaplan-Meierových křivek přežití jsme v závislosti na různých hraničních hodnotách (kvartilech) močové hladiny TATI mezi jednotlivými navrženými hraničními hodnotami neprokázali signifikantní rozdíl (log rank test $p=0,58$).

Diskuze

Ve shodě s jinými autory (4, 6, 9, 10) byla i v naší studii průměrná hladina TATI v moči pacientů s tu-

morem měchýře vyšší oproti pacientům v kontrolní skupině, i když rozdíl nebyl signifikantní.

Ve skupině pacientů s tumorem měchýře souvisela do jisté míry hladina TATI s velikostí tumorů, stupněm nádorové invaze a multiplicitou, i když tyto rozdíly nebyly signifikantní.

Kelloniemi ve své práci prokázal korelaci močové hladiny TATI s dobou do recidivy (6). V naší studii jsme však tento prognostický význam nepotvrdili. Autoři této práce navrhli jako ideální cut-off koncentraci TATI 21 $\mu\text{g/l}$. Vzhledem k tomu, že v naší práci neměla ROC křivka téměř žádnou diskriminační schopnost, vhodné cut-off jsme nestanovili (AUC 0,56667).

Jistou nevýhodou ve srovnání našich výsledků s předchozími pracemi je rozdíl ve velikosti souboru pacientů (63 našich pacientů, soubory ostatních prací zahrnují většinou více než 100 pacientů) (6, 9, 10).

Na základě našich výsledků nepovažujeme hodnocení močové hladiny TATI za přínosné pro klinickou praxi. Pro primární diagnostiku tumorů měchýře i pro včasnou detekci recidivy onemoc-

nění stále zůstává zásadní cytologické vyšetření moči v kombinaci s cystoskopií.

ZÁVĚR

V naší studii jsme neprokázali korelaci hladiny TATI v moči s přítomností tumoru močového měchýře.

Ve skupině pacientů s tumorem měchýře neko-relovala hladina TATI s jeho velikostí, buněčnou diferenciací ani multiplicitou. Neprokázali jsme význam močové hladiny TATI pro odhad rizika recidivy onemocnění.

LITERATURA

1. Ferlay JSH, Bray F, Forman D, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 2010, International Agency for Research on Cancer: Lyon, France.
2. Sylvester RJ, van der Meijden APM, 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.
3. Venesmaa P, Lehtovirta P, Stenman UH, et al. Tumour-associated trypsin inhibitor (TATI): comparison with CA 125 as a preoperative prognostic indicator in advanced ovarian cancer. *Br J Cancer* 1994; 70: 1188.
4. Meria P, Toubert ME, Cussenot O, et al. Tumour-associated trypsin inhibitor and renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1995; 27: 223.
5. Taccone W, Mazzon W, Belli M. Evaluation of TATI and other markers in solid tumors. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1991; 207: 25.
6. Kelloniemi E, Rintala E, Finne P, Stenman UH. Tumour-associated trypsin inhibitor as a prognostic factor during follow-up of bladder cancer. *Urology* 2003; 62: 249.
7. Patschan O, Shariat SF, Chade DC, et al. Association of tumor-associated trypsin inhibitor (TATI) expression with molecular markers, pathologic features and clinical outcomes of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *World J Urol*. 2012 Dec; 30(6): 785–794.
8. Pectasides D, Bafaloucos D, Antoniou F, et al. TPA, TATI, CEA, AFP, beta-HCG, PSA, SCC, and CA 19-9 for monitoring transitional cell carcinoma of the bladder. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 271.
9. Diggle CP, Cruickshank S, Olsburgh JD, et al. Identification of gene up-regulated in urothelial tumors: the 67-kd laminin receptor and tumor-associated trypsin inhibitor. *Am J Pathol* 2003; 163: 493.
10. Gkialas I, Papadopoulos G, Iordanidou L, et al. Evaluation of urine tumor-associated trypsin inhibitor, CYFRA 21-1, and urinary bladder cancer antigen for detection of high-grade bladder carcinoma. *Urology*. 2008; 72(5): 1159–1163.

KOMUNIKACE MEZI UROLOGEM A PACIENTEM S RAKOVINOU PROSTATY V PRŮBĚHU LÉKAŘSKÉ KONZULTACE

COMMUNICATION BETWEEN A UROLOGIST AND A PROSTATE CANCER
PATIENT DURING PHYSICIAN CONSULTATION

Laura Janáčková

Oddělení somatopsychiky, Sexuologický ústav, 1. LF UK a VFN Praha

Došlo: 9. 11. 2014

Přijato: 17. 2. 2015

Kontaktní adresa:

doc. PhDr. Dr. phil. Laura Janáčková, CSc.
Oddělení somatopsychiky,
Sexuologický ústav, 1. LF UK a VFN Praha
Na Bojišti 1, 128 00 Praha 2
e-mail: LauraJanackova@seznam.cz

Střet zájmů: žádný.

Prohlášení o podpoře:

Zpracování tohoto sdělení bylo podpořeno společností Ipsen Pharma o. s.

SOUHRN

Janáčková L. Komunikace mezi urologem a pacientem s rakovinou prostaty v průběhu lékařské konzultace

Během loňského roku proběhl mezinárodní výzkum komunikace mezi urologem a jeho pacientem. Do tohoto projektu byla ve spolupráci s firmou IPSEN zařazena i Česká republika. Výsledky poukazují na skutečnost, že komunikaci mezi lékařem a pacientem se stále v České republice nevěnuje dostatek pozornosti, která jí náleží. Většina problémů pramení z odlišných očekávání pacienta

a lékaře. Nenaplněná očekávání bývají zdrojem mnoha vzájemných komunikačních a postojoyých nedorozumění. Článek se zabývá strategií komunikace mezi urologem a jeho pacientem a definuje přímá doporučení komunikace s cílem zlepšit spolupráci a ovlivnit psychický stav pacienta včetně jeho spokojenosti s lékařskou konzultací.

KLÍČOVÁ SLOVA

Strategie komunikace, urolog a pacient, doporučení komunikace, lékařská konzultace.

SUMMARY

Janáčková L. Communication between a urologist and a prostate cancer patient during physician consultation

This research, focusing on communication between urologist and patient, has been conducted during last year. Czech Republic has been a part of this project in cooperation with IPSEN company. The results highlight, that in Czech Republic insufficient attention is given to communication between doctor and patient. Most significant problems stem from the discrepancy in expectations between two partners. Unfulfilled expectations can be a source of mutual communication or attitudinal misunderstanding. This article deals with communication strategies between the urologist and his or hers

patients. It formulates concrete recommendations for doctor–patient communication with goal of improving cooperation and patient experience including psychological status and satisfaction with medical consultation.

KEY WORDS

Communicational strategies, urologist and patient, recommendation of communication, medical consultation.

.....

Během loňského roku proběhl mezinárodní výzkum komunikace mezi urologem a pacientem zaměřený na informativní složku lékařské konzultace s oficiálním názvem TAPE. Projekt TAPE se snažil zmapovat a vyhodnotit jednotlivé možnosti usnadnění edukace pacienta s rakovinou prostaty v rámci lékařské konzultace. Již v názvu projektu jsou obsaženy možnosti předání informací pomocí tabletu, atlasu či papírového nákresu, které by mohly pomoci pacientovi lépe se orientovat v problematice své nemoci a možnostech jejího léčení. Do tohoto projektu byla ve spolupráci s firmou IPSEN zařazena i Česká republika. Výsledky poukazují na skutečnost, že komunikaci mezi lékařem a pacientem se stále v České republice nevěnuje dostatek pozornosti, která ji náleží. Většina problémů pramení z odlišných očekávání pacienta a lékaře.

Obecně lze říci, že každý pacient od lékaře očekává zvýšený zájem o svou osobu, rychlé zmírnění a odstranění symptomů, respektování lékařského tajemství, podporu, dostatečnou informovanost, profesionálnost a lidský přístup (1).

Nemocní často vidí příčinu vztahových problémů mezi lékařem a pacientem již při prvním kontaktu v důsledku přístupu lékaře k nemocnému. Vztahová nerovnost se v našich podmínkách mnohdy projevuje jednoznačnou dominancí lékaře. Lékař je spíše direktivní a vyžaduje pacientovu poslušnost. Při komunikaci lékař více či méně informuje, radí, dává příkazy, zakazuje, doporučuje, ale neprojevuje žádné osobního zaujetí. Většinou se tedy zajímá o nemoc, méně pak o člověka, kterého léčí. Pacienti

sami však volají po modelu vycházejícího z partnerského vztahu mezi lékařem a pacientem, který je založen na vzájemné úctě, důvěře a z toho plynoucí spolupráci. Mezi lékařem a pacientem vzniká osobní vztah, kdy lékař umí naslouchat a zajímá se i o subjektivní stránku onemocnění. Pacient se pak necítí jako stroj, kterému se opravují součástky a je podle toho s ním i zacházeno (2). Je naprosto logické, že nemocný člověk si přeje svou nemoc „pochopit“ a aktivně se podílet na svém uzdravení. Následná spolupráce pacienta s lékařem je pak výsledkem vzájemného vztahu a komunikace.

Obecný přístup ke komunikaci mezi lékařem a pacientem stanovuje základní požadavky pro správně vedenou návštěvu u lékaře:

1. dosažení spolupráce
2. stanovení priority terapeutické práce
3. vytvoření pocitu bezpečí a jistoty
4. zabezpečení informovanosti pacienta
5. dohoda o způsobu léčby
6. ukončení návštěvy

Vyšetření u urologa vzbuzuje u mnoha mužů nepříjemné pocity a stud. Tento fakt je možné vysvětlit tím, že lékař, jako „cizí člověk“, při vyšetření vstupuje do intimní zóny muže. Jakékoliv vkročení do této zóny a následné vyšetření např. per rektum, vzbuzuje nejistotu a pro mnohé pacienty představuje stresovou situaci. Ke snížení těchto nepříjemných pocitů má lékař k dispozici pouze jeden účinný nástroj, a tím je právě vhodná komunikace.

Doporučení základní strategie komunikace při urologickém vyšetření (2):

1. uvítejte pacienta
2. vytvořte atmosféru spolupráce (usadte pacienta ke stolu a zeptejte se, co ho trápí)
3. upozorněte pacienta, že jej budete muset vyšetřit a vyzvěte ho, aby si lehl na vyšetřovací lůžko
4. komentujte slovně každou vaši činnost
5. upozorněte na eventuální chladivé, nepříjemné, bolestivé pocity
6. upozorněte na přechodnost nepříjemných pocitů při zákroku např. slovy: už to budete mít za sebou, teď to bude chvilku nepříjemné apod.

7. chovejte se vždy s úctou k pacientovi, ať jsou vaše zjištění jakákoliv
8. snažte se, aby vyšetření neprobíhalo dlouho
9. po vyšetření usadte pacienta opět ke stolu a sdělte, co se bude dít s odebranými vzorky a kdy budou známi výsledky vyšetření
10. navrhnete léčbu, nebo další postup diagnostiky či terapie

Jednou z nejdůležitějších součástí komunikace je informovanost pacienta. V těchto ohledech podle výzkumu TAPE Česká republika pokulhává za možnostmi okolních zemí. Lékaři často nemají dostatek času na to, aby pacientovi mohli jeho zdravotní situaci a léčebný postup vysvětlit tak, aby ji nemocný zcela pochopil. Podle průzkumu se lékař věnuje sdělení diagnózy a následného postupu průměrně 15 minut, což je z pohledu nemocného nedostatečné. Pacient je pak často odkázán na informace, které si sám opatří z internetu nebo jiných zdrojů. Tyto informace jsou ne vždy relevantní a mnohdy se podílejí na zhoršení psychického stavu pacienta. V rámci projektu TAPE, byly do deseti nemocnic v ČR dány k dispozici lékařům speciální počítačové tablety s informativním obsahem pro pacienty s karcinomem prostaty. Dále byli lékaři vybaveni speciálními atlasy,

kteřé obsahovaly podrobné mapy a znázornění problematiky karcinomu prostaty a možností léčby. Tyto se pak staly vhodným pomocným nástrojem v informativní složce komunikace mezi lékařem a pacientem. Projektu se účastnilo celkem 659 pacientů s diagnózou karcinom prostaty ve věkových kategoriích 50–60 let, 61–70 let, 71–80 let a více než 80 let. Názorné vysvětlení lékařem a edukace pacienta všichni zúčastnění pacienti hodnotili jako přínosné a následně se to jednoznačně projevilo i na spokojenosti pacienta po odchodu z ordinace (tabulka 1).

Časově však názorné vysvětlení pomocí pomůcek představuje zvýšení minutové náročnosti dle volby použití jednotlivých možností (tabulka 2a a 2b), oproti běžné praxi v ČR, kdy celá konzultace průměrně trvá čtvrt hodiny.

Z pohledu časového zatížení se jevila jako časově nejvíce náročná varianta s využitím tabletu, kdy průměrná délka informativní složky konzultace trvala 22,18 minut. Zároveň byl však tablet s názornou edukační instruktáží nejčastěji preferovanou volbou (56 %), a to i napříč věkovými kategoriemi, kromě kategorie 80+ (tabulka 3).

V průběhu komunikace mezi lékařem a pacientem je žádoucí, aby lékař opakovaně zjišťoval, zda

Tab. 1. *Hodnocení spokojenosti pacienta po návštěvě u lékaře, který využil tabletu, atlasu či jiné možnosti v informativní složce lékařské konzultace*

Table 1. *Evaluation of patient satisfaction following the visit to a physician who used a tablet, atlas, or another option during the informative component of physician consultation*

	s tabletem	s atlasem	ostatní	celkem
Velmi negativní	0	0	0	0
Negativní	1	4	0	5
Pozitivní	160	147	22	329
Velmi pozitivní	198	112	2	312
(nevyplněno)	8	5	0	13

Tab. 2. *Časová náročnost informativní složky komunikace při použití konkrétních pomůcek*

Table 2. *Time demands of the informative component of communication when using specific aids*

a) s použitím tabletu			b) s použitím atlasu		
Průměrná délka konzultace (minut)	22,18		Průměrná délka konzultace (minut)	19,48	
(nevyplněno)	17	5 %	< 15	58	30 %
< 15	120	33 %	15–30	106	55 %
15–30	153	42 %	> 30	16	8 %
> 30	77	21 %	(nevyplněno)	12	6 %

Tab. 3. Preference pomůcek v informativní složce lékařské konzultace**Table 3.** Preference of aids in the informative component of physician consultation

Věková skupina	Dotazníky			celkem
	s tabletem	s atlasem	ostatní	
50–60 let	83	40	4	127
61–70 let	172	90	8	270
71–80 let	87	103	9	199
více než 80 let	19	30	2	51
(nevyplněno)	4	3	1	8

nemocný všemu rozumí a chápe další postup, co bude následovat (4).

Dalším krokem v konzultaci mezi lékařem a pacientem je dohoda o způsobu léčby. Pacient by se měl stát lékařovým partnerem v péči o své zdraví. Je třeba, aby lékař měl na paměti, že je to pacient, kdo rozhoduje o tom, zda se bude řídit jeho doporučeními (3). Doporučuje se, aby lékař uvedl, jaké jsou léčebné možnosti, k jakým výsledkům léčba povede, popsal časový rozvrh léčby a nástup jejích účinků.

Chirurgické výkony jako např. biopsie, které musí pacient před eventuální operací podstoupit, jsou často spojeny s nepříjemnými pocity, bolestí, obavami a strachem. Intenzita těchto nežádoucích pocitů se sníží, když je pacient předem vhodně a konkrétně informován o tom, co ho čeká. Vždy však musíme mít na paměti individualitu nemocného, a proto i míra informací k němu směřujících by měla vycházet z osobnostních požadavků.

Doporučené zásady vhodné komunikace pro všechny chirurgické pacienty před výkonem můžeme dle Janáčkové (2) shrnout do následujícího desatera:

1. rozeberte s pacientem možnost volby chirurgického zákroku (vysvětlete pozitiva a upozorněte na negativa zákroku)
2. mluvte pomalu a srozumitelným jazykem
3. umožněte pacientovi otázky a vhodným informativním způsobem je objasněte
4. je-li to možné poskytněte mu dostatek času na rozmyšlenou
5. informujte pacienta dostatečně podrobně o zvoleném způsobu anestezie (celková narkóza, epidurální forma, svodná forma atd.) včetně způsobu provedení a v případě jiné formy než

celkové narkózy ho ubezpečte o bezbolestnosti zákroku

6. informujte pacienta o způsobu výkonu jemu přijatelnou formou a o jeho délce
7. dejte pacientovi dostatek prostoru na eventuální otázky, odpovídejte jasně, krátce a srozumitelně bez zbytečných podrobností
8. podpořte pacienta a vyslovte reálnou naději na úspěch
9. informujte pacienta o pooperačním období, o eventuální předpokládané délce pobytu na jednotce intenzivní péče, o bolestech, doporučeních (zákazy, omezení atd.)
10. informujte pacienta o předpokládané délce pobytu v nemocnici a následném rekonvalescentním režimu

Závěrem je možné říci, že výsledky projektu TAPE v rámci komunikace urologa a pacienta s karcinomem prostaty ukázaly prospěšnost vzdělávacích programů v oblasti zdravotnické komunikace, která v konečném důsledku vede k lepší spolupráci mezi lékařem a jeho pacientem. Dostatečná a vhodná informovanost pacienta má vliv nejen na jeho psychický stav, ale i na míru jeho spokojenosti s lékařskou intervencí. A to je velmi důležitý aspekt zdravotnické péče. Obecně je třeba též upozornit na fakt, že 15minutová konzultace mezi lékařem a pacientem při sdělení závažné diagnózy je nedostatečná, neboť pacient během této doby často není schopen adekvátně situaci přijmout ani na ni reagovat. Navíc urolog by měl mít při sdělení tak závažné diagnózy, jako je rakovina prostaty, též na paměti reaktivní fáze vyrovnání se s nemocí a podle tohoto aktuálního psychického stavu pacienta pak uzpůsobovat svou komunikaci a též čas věnovaný lékařské konzultaci.

LITERATURA

1. **Honzák R.** Komunikační pasti v medicíně. Praha: Galén, 1997.
2. **Janáčková L, Weiss P.** Komunikace ve zdravotnické péči. Praha: Portál, 2008.
3. **Janáčková L.** Failure in communication doctor – patient. Mezinárodní kongres medicíny pro praxi IFDA. Praha, 2009.
4. **Vegni E, Visioli S, Moja EA (2005).** When talking to the patient is difficult: The physicians perspective. Communication and Medicine 2, 1992: 69–76.

Využijte nového redakčního systému ACTAVIA pro zasílání Vašich rukopisů k publikaci

Česká Urologie

CZECH UROLOGY

Administrace Články k úpravě Články před tiskem Archiv Hledání Odhlásit

Stav	Článek	Úpravy
 Verze č. 1 <i>Čeká na recenzi</i>	MUDr. Michal Staněk Ph.D. Krátkodobé onkologické výsledky po radikální prostatektomii s rozšířenou pánevní lymfadenektomií a s nálezem uzlinových metastáz. Lze pomýšlet na úspěch bez systematické léčby? Recenze: MUDr. Michal Fedorčík: Odmítnuto recenzováním Uzavřeno: 10.4.2015 Akce: → Znovu odevzít + MUDr. Ondřej Havráněk: Přijato 4.4.2015, čekáme zpracování (termín: 16.4.2015) Akce: → Předložit o 7 dní + → Odeslat odkaz = → Odebrat... → Duch recenzenta + MUDr. Michal Gregor Ph.D.: Přijato 10.4.2015, čekáme zpracování (termín: 24.4.2015) Akce: → Předložit o 7 dní + → Odeslat odkaz = → Odebrat... → Duch recenzenta +	 +
 Verze č. 1 <i>Čeká na recenzi</i>	MUDr. Daniel Buříl Tumor glans penis jako klinická manifestace plazmoblastického lymfomu Recenze: MUDr. Ivan Trávníček Ph.D.: Přijato 5.4.2015, čekáme zpracování (termín: 17.4.2015) Akce: → Předložit o 7 dní + → Odeslat odkaz = → Odebrat... → Duch recenzenta + MUDr. Marek Chocholatý: Hodnoceno "Mala review" 6.4.2015 Akce: → Uzávěřit = → Odebrat... +	 +

Časopis:
 Vaše práva vám dávají přístup k nastavení časopisu:
 ♦ Aktuální číslo
 ♦ CrossRef & Pubmed
 ♦ Sekce časopisu...
 ♦ Ročníky a čísla...
 ♦ Reference...

Režim typografy:
 Vaše práva vám dávají přístup ke zdrojům připravených čísel:
 ♦ Ke zpracování...
 ♦ CRPM
 ♦ Reference...

Můj účet:
 ♦ Změna hesla...
 ♦ Změna e-mailu...
 ♦ Switch to english

Recenzní archiv:
 19 (2015) 1

© 2013 Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.
 Powered by reviews management and editorial system Actavia.

KOMPLIKACE PO RADIKÁLNÍ PROSTATEKTOMII OTEVŘENÝM A LAPAROSKOPICKÝM PŘÍSTUPEM, SROVNÁNÍ VÝSLEDKŮ PODLE CLAVIENOVA SYSTÉMU KLASIFIKACE

THE COMPLICATIONS FOLLOWING RADICAL PROSTATECTOMY VIA OPEN OR LAPAROSCOPIC APPROACH, A COMPARISON OF RESULTS ACCORDING TO THE CLAVIEN SYSTEM SCALE

Petr Morávek, Miloš Brodák, Josef Košina, Abdulbaset Hafuda, Petr Prošvic, Hynek Šafránek, Petr Morávek jr.

Urologická klinika FN a LF UK v Hradci Králové

Došlo: 7. 11. 2014

Přijato: 16. 2. 2015

Kontaktní adresa:

doc. MUDr. Petr Morávek, CSc.

Urologická klinika FN a LF UK

Sokolská ul., 500 05 Hradec Králové

e-mail: moravek@fnhk.cz

Střet zájmů: žádný.

Prohlášení o podpoře:

Zpracování tohoto sdělení nebylo podpořeno žádnou společností.

SOUHRN

Morávek P, Brodák M, Košina J, Hafuda A, Prošvic P, Šafránek H, Morávek P jr. Komplikace po radikální prostatektomii otevřeným a laparoskopickým přístupem, srovnání výsledků podle Clavienova systému klasifikace.

Cíl: Srovnání četnosti a závažnosti komplikací po radikální prostatektomii provedené otevřeným přístupem (RP) v letech 1993–2012 a laparoskopickým přístupem (LRP) od roku 2008 do konce roku 2012.

Metoda: Pro porovnání četnosti a závažnosti komplikací jsme vyhledali 100 po sobě jdoucích otevřených operací v letech 2004–2005 a 100 po sobě jdoucích laparoskopických operací v letech 2011–2012. Hodnotili jsme intraoperační, časně a pozdní pooperační komplikace dle Clavienova systému klasifikace (CS) ve škále I–V.

Výsledky: Při porovnání časných komplikací ve skupině A (RP) a skupině B (LRP) dle CS klasifikace II bylo méně komplikací ve skupině LRP. Při hodnocení komplikací dle CS klasifikace III nebyly mezi skupinami RP a LRP rozdíly. Komplikace dle CS klasifikace IV a V se nevyskytly. Při porovnání pozdních komplikací nebyly zaznamenány rozdíly.

Závěry: Otevřený i laparoskopický přístup k radikální prostatektomii se ukázal jako bezpečný

a srovnatelný při hodnocení podle Clavienova systému hodnocení komplikací. Laparoskopický přístup měl nižší výskyt mírných (stupeň II) časných komplikací. Stupeň III a pozdní komplikace byly srovnatelné.

KLÍČOVÁ SLOVA

Radikální prostatektomie, komplikace, Clavienův systém.

SUMMARY

Morávek P, Brodák M, Košina J, Hafuda A, Prošvic P, Šafránek H, Morávek P jr. The complications following radical prostatectomy via open or laparoscopic approach, a comparison of results according to the Clavien system scale

Aim: The aim of the study was to compare frequency and severity of complications following radical prostatectomies performed using open surgery between 1993–2012 and a laparoscopic approach between 2008–2012.

Method: The comparison was performed on 100 consecutive open and laparoscopic surgeries. Early and long-term complications were assessed according to the Clavien system classification using the scale I–V.

Results: When evaluating early complications on the Clavien scale II, the laparoscopic approach resulted in a lower number of complications. When comparing complications on the Clavien scale III, no differences were observed between the two groups. No complications were recorded for grade IV and V. No difference was noted when the frequency of late complications was compared between the two surgical techniques.

Conclusions: Both open and laparoscopic approaches to radical prostatectomy were safe and comparable according to the Clavien system for evaluating complications. The laparoscopic approach resulted in a slightly lower incidence of mild complications, grade II, in the early postoperative period. The frequency and severity of more serious complications, grade III, and the late complications were almost the same.

KEY WORDS

Radical prostatectomy, complications, Clavien system.

.....

ÚVOD

Radikální prostatektomie (RP) pro karcinom prostaty je v posledních letech nejčastějším chirurgickým výkonem na Urologické klinice v Hradci Králové. Dle našeho názoru představuje RP nejjistější léčbu pro sanaci lokálně ohraničeného karcinomu prostaty T1–T2, NO, MO s nejlepšími dlouhodobými výsledky při přežívání. Na klinice používané metody – otevřený přístup a laparoskopický přístup mohou být zatíženy méně i více závažnými komplikacemi. V současné době významně převládá laparoskopický přístup. To je dáno nejen literárními, ale také vlastními zkušenostmi a výsledky. Pro opodstatněnost současného přístupu v léčbě jsme se rozhodli porovnat výsledky z pohledu komplikací, které mnohou ovlivnit nejen dlouhodobé přežívání, ale i jeho kvalitu. Pro hodnocení komplikací jsme zvolili Clavienův systém (CS) klasifikace I–V v současnosti používaný ve všech chirurgických oborech, který komplikace obecně rozděluje v závislosti na léčbě komplikace a zahrnuje rozsah nutné intervence. Umožňuje tak porovnání komplikací u různých výkonů nejen v jednom oboru, ale i mezioborově.

METODIKA

Pro porovnání četnosti a závažnosti komplikací po otevřené radikální prostatektomii (LRP) a laparoskopické radikální prostatektomii (LRPE) jsme vybrali 100 po sobě jdoucích RP v období 2004–2005 a 100 po sobě jdoucích LRP v období 2011–2012. Ve skupině A (RP) operovali lékaři se zkušenostmi s otevřeným přístupem a ve skupině B (LRP) jiní lékaři se zkušenostmi s laparoskopickým přístupem.

U všech nemocných (obou skupin) jsme hodnotili věk v době operace, rozsah tumoru pT, regio-

nální uzliny pN. Ve skupině s LRP byl průměrný věk 64 let a ve druhé skupině s LRPE 65 let.

pT a pN klasifikace

Skupina A (RP) pT1 6 x, pT2 78 x, pT3 16 x, pN1 5 x, MO u všech nemocných – dle scintigrafie.

Skupina B (LRP) pT1 3 x, pT2 69 x, pT3 28 x, p NO 48 x, p NX 52 x (nehodnoceno – bez pla), MO (dle scintigrafie) 52 x, MX 48 x (nehodnoceno – bez scintigrafie).

Otevřená radikální prostatektomie (RP) – retropubický přístup, protěť puboprostatických ligament, ošetření venózního komplexu, preparace apexu prostaty, přerušení uretry na zavedené cévce. Preparace prostaty retrogradně od stěny rekta až k semenným váčkům s ošetřením nervově-cévních svazků, ligace cévních pediklů. Otevření hrdla měchýře, oddělení prostaty spolu s váčky od měchýře, rekonstrukce hrdla měchýře, zavedení nové cévky, naložení šesti stehů (Vicryl) na pahýl uretry a hrdlo měchýře, dokončení anastomózy. Drenáž retropubického prostoru.

Laparoskopickou radikální prostatektomii (LRP) provádíme extraperitoneálně pomocí pěti portů. Nejprve je zaveden port k pupku pro kameru. Insuflací tukové tkáně v retropubickém prostoru se vytvoří dostatek místa pro vlastní operaci. Prostatektomie se provádí v několika krocích. Nejprve je otevřena endopelvická fascie a ošetřen komplex dorzální vény opichem. Poté je oddělen močový měchýř od prostaty, následuje preparace semenných váčků, izolace a přerušování duktů a oddělení dorzální stěny prostaty od stěny rekta. Ablací fáze je ukončena odstřížením uretry těsně pod apexem a odstraněním prostaty. Druhá fáze – vezikouretrální anastomózy se provádí pokračujícím stehem. K anastomóze využíváme speciální ostnatý steh VLoc. Výkon doplňujeme pánevní lymfadenektomií u středně nebo vysoce rizikového CaP. U nízké rizikového karcinomu prostaty se pánevní lymfadenektomie (PLA) neprovádí.

V obou sledovaných skupinách jsme hodnotili časné komplikace (intraoperační a pooperační) do 30 dní a pozdní komplikace po 30 dnech. Při hodnocení časných komplikací jsme sledovali

podání antibiotik pro IMC (vyjma antibiotické profylaxe), podání krevní transfuze při významné ztrátě krve, poranění rekta, podání heparinu při vzniku tromboembolické nemoci (vyjma profylaxe žilní trombózy), delší urinózní sekreci z drénu (cévku ponecháváme, pokud drén odvádí, běžně ji odstraňujeme 9.–10. den po RP a 7. den po LRP) a poruchy hojení operační rány. Hodnotili jsme i stupeň inkontinence po odstranění cévky, dobu trvání inkontinence i erektilní dysfunkci, které však dle CS nejsou komplikací, ale následek léčby přiměřený chirurgickému výkonu. Selhání léčby (generalizace onemocnění, lokální recidiva) rovněž není komplikací.

Komplikace jsme hodnotili dle Clavienova systému (CS) klasifikace I–V, který byl publikován v roce 1992 (Clavien) pro hepatobiliární chirurgii. V roce 2004 byl přehodnocen a modifikován, aby byl přijatelný pro celou chirurgickou obec (Clavien-Dindo). Hodnocení klasifikace proběhlo v Zurichu, zachovalo tři základní pojmy – komplikace, selhání léčby a následek léčby, které pojem komplikace přesně vymezují. Komplikace – jakákoli odchylka od normálního operačního a pooperačního průběhu, následek léčby – pooperační stav přiměřený chirurgickému výkonu, selhání léčby – výkon nebyl proveden v zamyšleném rozsahu (1, 2, 3).

Clavien-Dindo systém klasifikace I–V

- I – Nejsou odchylky od normálního pooperačního průběhu, není třeba podání léků, chirurgické, endoskopické nebo radiologické intervence. Povolené léky: analgetika antiemetika, antipyretika, diuretika, elektrolyty v infuzi.
- II – Nutná medikamentózní léčba pro infekci močových cest, hlubokou žilní trombózu, transfuze krve, totální parenterální výživa.
- III – Nutná chirurgická, endoskopická nebo radiologická intervence III a – bez celkové narkózy III b – s celkovou narkózou.
- IV – Život ohrožující komplikace (hospitalizace na JIP), IVa – selhání jednoho orgánu či systému (včetně PDL) IVb – multiorgánové selhání.
- V – Smrt pacienta.

VÝSLEDKY

ČASNÉ komplikace (intraoperační, pooperační) do 30 dní

Skupina A (RP – otevřená operace)

- CS klasifikace II
 - IMC – podání antibiotické léčby mimo profylaxi / 11 nemocných
 - větší ztráta krve – transfuze krve / šest nemocných
 - žilní trombóza – podání heparinu (derivátů) mimo profylaxi / jeden nemocný
- CS klasifikace III
 - III a – komplikace rány – rozpad, sutura / čtyři nemocní
 - III a – urinózní píštěl – permanentní cévka na dva týdny / tři nemocní
 - III a – dilatace KPS – zavedena punkční nefrostomická drenáž / jeden nemocný
 - III b – poranění rekta – sutura bez stomie / jeden nemocný

Stresová inkontinence I–II stupně se vyskytla u 28 operovaných. Dle CS klasifikace nejde o komplikaci, ale o následek léčby. U 11 operovaných se zcela nebo významně do 30 dní upravila.

Skupina B (LRP – laparoskopická operace)

- CS klasifikace II
 - IMC – podání antibiotické léčby mimo profylaxi / čtyři nemocní
 - větší ztráta krve – podání transfuze krve / dva nemocní
- CS klasifikace III
 - III a – urinózní píštěl – permanentní katétr na 2–3 týdny / čtyři nemocní
 - III b – poranění rekta – endoskopická sutura / dva nemocní

Stresová inkontinence I–II stupně se vyskytla u 51 operovaných. Do 30 dní se zcela nebo významně upravila u 12 nemocných.

Rozdílné výsledky v časně úpravě stresové inkontinence v obou skupinách mohou být dány řadou faktorů. Velikostí prostaty, rozsahem tumoru T, ope-

rační taktikou, technikou, předchozí operací pro BHP i hodnocením kontinence při ambulantní kontrole.

POZDNÍ komplikace (po 30 dnech do doby první kontroly)

Skupina A (RP – otevřená operace)

- CS klasifikace II
 - komplikace nebyly zaznamenány
- CS klasifikace III
 - III a – striktura uretry – řešena sondáží a dilatací / čtyři nemocní
 - III b – striktura uretry – řešena OUT (optická uretrotomie) / jeden nemocný

Selhání léčby (biochemický relaps, lokální recidiva) není dle CS klasifikace komplikací. Bylo zaznamenáno u 22 operovaných. Následovala hormonální léčba nebo radioterapie.

Skupina B (LRP – laparoskopická operace)

- CS klasifikace II
 - komplikace nebyly zaznamenány
- CS klasifikace III
 - III a – striktura uretry – řešena sondáží a dilatací / čtyři nemocní

Selhání léčby (biochemický relaps, lokální recidiva) nebylo v této skupině hodnoceno pro krátké sledované období od operace.

Při porovnání časných komplikací ve skupinách A (RP) a B (LRP) dle CS II bylo méně komplikací ve skupině LRP (B) – podání antibiotik pro IMC 11/4 (A/B), podání krevní transfuze pro větší ztrátu krve 6/2 (A/B). Při hodnocení komplikací dle CS III a, III b nebyl zaznamenán mezi skupinou RP a LRP rozdíl v četnosti.

Pozdní komplikace ve skupinách A i B dle CS II nebyly zaznamenány a dle CS III (striktura uretry) nebyl rozdíl v počtu.

DISKUZE

Radikální prostatektomie s cílem radikálního odstranění žlázy s dlouhodobými onkologickými

a funkčními výsledky přináší méně i více závažné komplikace. Byla hledána závislost v četnosti komplikací na rozsahu primárního nádoru (TNM klasifikace), patologickém stadiu, Gleason score, tělesné konstituci nemocného (BMI), na věku nemocného, komorbiditách a na operačním přístupu (otevřený, laparoskopický). Posledně jmenovaný faktor je v literatuře často diskutován kontroverzně a to nejen z pohledu četnosti komplikací, ale i závažnosti a vlivu na morbiditu a kvalitu života.

Radikální prostatektomie (RP) je základní metodou léčby lokalizovaného karcinomu prostaty (CaP), ale i lokálně pokročilého. Společný výskyt komplikací v obou skupinách byl 21,9 %, ve skupině lokalizovaného 17,8 % a lokálně pokročilého 26,2 % (4, 5). Tělesná váha BMI neměla signifikantní vliv na operační čas, ztráty krve ani na intraoperační a pooperační komplikace. Objem prostaty přímo souvisel se ztrátami krve, podáním transfuze, ale neměl signifikantní význam pro délku operace, komplikací ani pro pooperační kontinenci a erektilní dysfunkci (6, 7). Zhodnocení obrovského počtu provedených radikálních prostatektomií (více než 10 000) ukázalo nižší výskyt vážné pooperační morbidity, chirurgických infekcí, infekcí močových cest, krvácení, septického šoku u laparoskopické radikální prostatektomie (LRP) než u otevřené radikální prostatektomie (RP) a kratší operační čas u radikální prostatektomie (RP) kratší hospitalizaci u LRP (7, 8).

Klasifikace intraoperačních a poperačních komplikací dle Clavienova systému (CS) byla do urologie zavedena až při hodnocení komplikací po radikální prostatektomii. Rabani v roce 2010 porovnal incidenci malých komplikací (dle CS II) u roboticky asistované radikální prostatektomie (RaRP) a laparoskopické radikální prostatektomie (LRP) 8,5 %/14,2 % a velkých komplikací (dle CS III) 1,5 %/2,3 % (9). Lopenberg v roce 2010 hodnotil komplikace dle CS klasifikace u otevřené radikální prostatektomie (RP) – CS I 63,2 %, CS II 19,5 %, CS III a IV 1,8 % (10). Constantinides měl u RP komplikace dle CS klasifikace u 15,3 %, dle CS II u 2,6 operovaných a dle CS V klasifikace tři nemocní zemřeli na plicní embolii. Stolzenburg 2013 použil CS při hodnocení komplikací po LRP. CS klasifikaci II mělo 0,5 % a CS klasifikaci III a IV 9 % pacientů (lymfokéla,

akutní renální insuficience přechodně léčená dialýzou) (11). Později použil hodnocení dle CS po RP na podkladě dlouhodobých zkušeností Hiess v roce 2014. RaRP má trend ke snížení malých komplikací (CS II) při srovnání s RP a LRP, velké komplikace (CS III a IV) jsou srovnatelné u všech tří operačních přístupů (12).

Intraoperační a poperační komplikace po RP bez využití CS klasifikace byly publikovány celou řadou urologů. V sérii 100 nemocných s CaP (T1 nebo T2, PSA méně než 10, GS méně než 7) po RP bylo intraoperačních komplikací 0,8 %. U tří operovaných došlo k poranění močovodu a u pěti k poranění rekta. Pouze 14 pacientů (1,4 %) mělo během hospitalizace (do 30. dne) jiné závažnější komplikace (plicní embolii 0,4 % a IMC 5 %). Reoperace pro krvácení a píštěl v oblasti anastomózy byla u pěti nemocných. Průměrná délka hospitalizace byla 2,3 dne (13). V sérii 500 operovaných pro lokální CaP po RP došlo u jednoho nemocného k poranění močovodu během operace a během hospitalizace se vyskytla hluboká žilní trombóza s následnou embolií plicnice u 0,4 % pacientů. Průměrná doba hospitalizace byla 2,11 dní a katétr byl odstraněn osmý pooperační den (14). V jiné publikaci z jednoho pracoviště byla u 123 nemocných pro lokalizovaný CaP provedena RP. Intraoperační komplikace byly u šesti pacientů – (poranění rekta 4,9 % a poranění uretry 0,8 %). Pozdní pooperační komplikace se vyskytly u 16 operovaných – striktura uretry u 13,8 % a přetrvávající stresová inkontinence po 12 měsících u 13 nemocných (15).

Intraoperační a pooperační komplikace po LRP bez pánevní lymfadenektomie, po tříletých zkušenostech s klinicky lokalizovaným CaP u 557 operovaných byly u 97 pacientů (17,1 %). Velké komplikace byly u 3,7 % a malé u 14,6 %, reoperace pro komplikaci byla indikována u 1,7 % a operace byla konvertovaná na RP u sedmi nemocných. Hluboká žilní trombóza bez embolie plicnice se vyskytla u 0,3 % operovaných (16). Zprávu o komplikacích po 131 transperitoneálních LRP na jednom pracovišti publikoval Vallancien (17). V sérii po sobě jdoucích 80 LRP (ve 30 % současně s pLa), se vyskytl leak v anastomóze u 7,5 %, pooperační ileus a hemoperitoneum u 6,25 %, malé kompli-

kace (IMC, krvácení, retence) u 16,25 % operovaných (18). Na jednom kanadském pracovišti byly publikovány komplikace u prvních 200 po sobě jdoucích LRP. Intraoperační a poperační komplikace byly hodnoceny ve skupinách nemocných s nízkým, středním a vysokým rizikem a následně po šesti měsících byla hodnocena i kontinence a erektilní funkce. Komplikace byly 20 % v první skupině (147 pacientů), ve druhé skupině (53 pacientů) 4 % a ve třetí skupině (ostatní pacienti) 8 % (19). Pozdější publikace retrospektivně porovnála transperitoneální LRP a extraperitoneální LRP. Prokázala u extraperitoneální LRP kratší operační čas (146 vs. 224 minut), kratší pooperační drenáž (3 vs. 7 dní) a kratší pooperační hospitalizaci (5 vs. 10 dní). V pooperačních komplikacích a ve výsledku léčby nebyly mezi oběma operačními přístupy signifikantní rozdíly (20). Jiná publikovaná práce rozdíly v délce času operace, operační drenáže a hospitalizace mezi transperitoneální a extraperitoneální LRP nenašla (21).

Byly publikovány i práce, které porovnály výskyt i závažnost komplikací u RP a LRP. Dvě skupiny nemocných po RP (50 po sobě provedených RP a 71 provedených LRP) prokázaly, že LRP nemá signifikantní výhody v perioperační morbiditě ve srovnání s tradiční RP. Operační čas byl kratší u RP, pooperační hospitalizace byla kratší u LRP (7,2 dne/10, 2 dne), močový katétr byl odstraněn s malými odchylkami v obou skupinách 8. den. Kompletní kontinence byla po RP u 64 % a po LRP u 40 % operovaných (22). Z pohledu pooperačních komplikací byla kontroverzně diskutována roboticky asistovaná LRP (RaLRP) při porovnání s RP. Soubor 2 438 mužů po RP a soubor 317 po RaLRP byly porovnány dle Fischerova testu. Nebyly prokázány signifikantní rozdíly mezi oběma soubory v délce pooperační hospitalizace, v podání krevní transfuze a výskytu pooperačních komplikací (23). Komplikace po RP, LRP a RaLRP, ověřené během 90 pooperačních dní, byly klasifikovány dle CS (Clavien-Dindo klasifikace). Komplikace dle CS III a CS IV jsou považovány za větší – závažné. Z celkového počtu 359 nemocných byla provedena RP u 78 %, LRP u 12,5 % a RaLRP u 9,5 %. Komplikace se celkem vyskytly u 40,1 %, větší – závažnější u 13,1 % ope-

vaných. Za rizikové faktory byly ověřeny nadváha, diabetes mellitus a neoadjuvantní hormonální terapie (24).

Pozdní komplikací po radikální prostatektomii je nejčastěji striktura uretrovezikální anastomózy, ev. uretry, která se vyskytuje po RP i LRP u 4–13 % operovaných. Je klasifikována dle CS IIIa nebo IIIb v závislosti na léčbě sondáží a dilatací nebo sondáží a optickou uretrotomií (OUT). Častější je stresová inkontinence, kterou Stamey klasifikoval ve třech stupních dle počtu a vlhkosti užitých vložek (suché, mírně vlhké a vlhké). I. stupeň přichází u 49,4 %, II. stupeň u 36,4 % a III. stupeň u 10,3 % operovaných. Těžký stupeň inkontinence je řešen kondomovým urinálem nebo AMS arteficiálním svěračem. Dle CS klasifikace není inkontinence I–II stupně komplikací, ale následkem provedené radikální prostatektomie. Komplikací je jen v případě, kdy je nepřiměřená operačnímu výkonu a očekávanému operačnímu výsledku. Za rizikové faktory jsou považovány věk, nesprávná technika při šetření nervově-cévních svazků při preparaci apexu prostaty, obezita – BMI a objem prostaty. Dle CS klasifikace není perioperační komplikací ani erektilní dysfunkce, která je ovlivněna řadou faktorů (věk, funkce před operací, velikost prostaty a tumoru (T) a radikalitou výkonu (25)).

Frekvence incidence operačních komplikací po RP (ev. následné RT) je závislá především na věku, komorbiditách, typu léčby (RP, LRP) a na zkušenostech operátora s vybraným operačním přístupem (26). Komplikace významně ovlivňují funkční výsledky a kvalitu života. Rok po operaci a později mají funkční výsledky hlubší vliv na pocit dobrého nebo špatného celkového zdraví (27).

ZÁVĚR

Naše práce neprokázala významný rozdíl v počtu a typu komplikací klasifikovaných dle CS mezi otevřenou radikální prostatektomií a laparoskopickou radikální prostatektomií, nenašla ani významný rozdíl v porovnání incidence a struktury perioperačních a pooperačních komplikací citovaných v písemnictví. LRP je moderní, méně invazivní

metoda, otevřená RP je standardní metoda. Obě metody jsou plně hodnotné, alternativní metody pro léčbu lokálního karcinomu prostaty. LRP je

zatížena delším operačním časem, naproti tomu kratší pooperační hospitalizací. Obě metody mají obdobné funkční a onkologické výsledky.

LITERATURA

1. **Dindo D, Demartines N, Clavien PA.** Classification of surgical complications. *Ann Surg* 2004; 240(2): 205–213.
2. **Clavien PA, Barkun J, Oliveira ML, et al.** The Clavien-Dindo classification of surgical complications: Five year Experience. *Ann Surg* 2009; 250(2): 187–196.
3. **Morgan M, Smith N, Thomas K, Murphy DG.** Is Clavien the new standard for reporting urologic complications? *BJU International* 2009; 104: 434–436.
4. **Yao XD, Liu XJ, Zhang SL, Dai B, Zhang HL, Ye DW.** Perioperative complications of radical retropubic prostatectomy in patients with locally advanced prostate cancer: a comparison with clinically localised prostate cancer. *Asian J Androl* 2013; 15(2): 241–245.
5. **Hsu EI, et al.** Influence of body weight and prostate volume on intraoperative, perioperative and postoperative outcomes after radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2003; 61(3): 601–606.
6. **Gacci M, Sebastianelli A, Salvi M, et al.** Role of abdominal obesity for functional outcomes and complications in men treated with radical prostatectomy for prostate cancer: results of the Multicenter Italian Report on Radical Prostatectomy (MIRROR) study. *Scand J Urol* 2014; 48(2): 138–145.
7. **Caras RJ, Lustik MB, Kern SQ, Sterbis JR, McMann LP.** Laparoscopic radical prostatectomy demonstrates less morbidity than open radical prostatectomy: an analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database with a focus on surgical trainee involvement. *J Endourol* 2014; 28(3): 298–305.
8. **Gonzalgo ML, Pavlovich CP, Trock BJ, et al.** Classification and trends of perioperative morbidities following laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2005; 174: 135–139.
9. **Rabbani F, Yunis LH, Pinochet R, et al.** Comprehensive standardized report of complications of retropubic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2010; 57(3): 391–394.
10. **Lopenberg B, Noldus J, Holz A, Paliksar RJ.** Reporting complications after open radical retropubic prostatectomy using the Martin criteria. *J Urol* 2010; 184(3): 829–830.
11. **Stolzenburg JU, Truss MC, Bekos A, Do M, Rabenalt R, et al.** Does the extraperitoneal laparoscopic approach improve the outcome of radical prostatectomy? *Curr Urol Rep* 2004; 5: 115–122.
12. **Hiess M, Ponholzer A, Lamche M, Schramek P, Seitz C.** The Clavien-Dindo classification of complications used for radical prostatectomy. *Wien Med Wochenschr.* 2014 Jun 5 (Epub ahead of print).
13. **Lepor H, et al.** Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases *J Urol* 2001; 166(5): 1729–1733.
14. **Lepor H, et al.** Contemporary evaluation of operative parameters and complications related to open radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2003; 62(4): 702–706.
15. **Hisasue C, et al.** Early and late complications of radical retropubic prostatectomy: experience in a single institution. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34(5): 274–279.
16. **Guillonneau B, Rozet F, Cathelineau X, et al.** Perioperative complications of laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris 3-year experience. *J Urol* 2002; 167(1): 851–856.
17. **Vallancien G, Cathelineau X, Baumert H, Doublet JD, Guillonneau B.** Complications of transperitoneal laparoscopic Surgery in urology: review of 1,311 procedures at a single center. *J Urol* 2002; 168: 23–26.

18. **Gregori A, et al.** Laparoscopic radiál prostatectomy: perioperative complications in anital and consecutive series of 80 cases. *Eur Urol* 2003; 44(2): discussion 194.
19. **Tse E, et al.** Laparoscopic radiál prostatectomy – results of 200 consecutive cases in a Canadian medical institution. *Can J Urol* 2004; 11(2): 2172–2185.
20. **Zhao Z, Meng Y, He R, Zhang Q, Li X, Zhan C, et al.** Comparison of the transperitoneal and extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. *ZhonghuaWaiKe Za Zhi* 2014; 52(2): 135–138.
21. **Erdogru T, et al.** Comparison of transperitoneal and extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy using match-pair analysis. *Eur Urol* 2004 sep; 46(3): 312–319.
22. **Artibani W, et al.** Is laparoscopic radical prostatectomy better than traditional retropubic radical prostatectomy? An analysis of peri-operative morbidity in two contemporary series in Italy. *Eur Urol* 2003; 44(4): 401–406.
23. **Froehner M, Novotny V, Koch R, Leike S, Twelker I, Wirth MP.** Perioperative complications after radical prostatectomy: open versus robot-assisted laparoscopic approach. *Urol Int* 2013; 90(3): 312–315.
24. **Cheng WM, Lin TP, Lin CC, Huang EY, Chung HJ, et al.** Standardized report for early complications of radical prostatectomy. *J Chin Med Assoc* 2014; 77(5): 234–241.
25. **Khoder WY, Trottmann M, Stuber A, Stief CG, Becker AJ.** Early incontinence after radical prostatectomy: a community based retrospective analysis in 911 men and implications for preoperative counseling. *Urol ONCOL* 2013; 31(7): 1006–1011.
26. **Nam RK, Cheung P, Herschorn S, Saskin R, Su J.** Incidence of complications other than urinary incontinence or erectile dysfunction after radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2014; 15(2): 223–231.
27. **Löppenberg B, von Bodman C, Brock M, Roghmann F, Noldus J, Palissar RJ.** Effect of perioperative complications and functional outcomes on health-related quality of life after radical prostatectomy. *Qual Life Res* 2014; 6 (Epub ahead of print).

KOMPLIKACE PO LOKÁLNÍ APLIKACI CIZORODÉHO MATERIÁLU DO PODKOŽÍ PENISU

COMPLICATIONS FOLLOWING LOCAL APPLICATION OF INORGANIC MATERIAL INTO THE SUBCUTANEOUS TISSUE OF PENIS

Kristýna Kalusová¹, Ivan Trávníček¹, Lada Eberlová², Kristýna Pivovarcíková³, Ondřej Hes³, Viktor Eret¹, Tomáš Pitra¹, Milan Hora¹

¹Urologická klinika LF UK a FN, Plzeň

²Ústav anatomie LF UK, Plzeň

³Šiklův ústav patologie LF UK a FN, Plzeň

Došlo: 11. 12. 2014

Přijato: 5. 1. 2015

Kontaktní adresa:

MUDr. Mgr. Kristýna Kalusová
Urologická klinika LF UK a FN
E. Beneše 1128/13, 305 99 Plzeň
e-mail: kalusovak@fnplzen.cz

Střet zájmů: žádný.

Prohlášení o podpoře:

Zpracování tohoto sdělení podpořeno MZ ČR – RVO (Fakultní nemocnice Plzeň – FNPI, 00669806).

SOUHRN

Kalusová K. Komplikace po lokální aplikaci cizorodého materiálu do podkoží penisu.

Cílem našeho sdělení je poukázat na možné komplikace po lokální aplikaci cizích látek do podkoží penisu. Prezentujeme případy tří pacientů (průměrný věk 31 let) s lokálními komplikacemi po injekční aplikaci borové masti (acidum boricum) do podkoží penisu. Dle našich dosavadních zkušeností se tato problematika týká užší skupiny sociál-

ně slabších pacientů, kteří se pro tyto amatérské zákroky rozhodli ve snaze zvětšit si průměr svého penisu. V místě aplikace došlo k těžkým zánětlivým změnám, induraci a s latencí několika měsíců (let) až k rozpadu ložiska v nehojící se ulcerózní lézi. Vždy je indikováno chirurgické řešení, a to excize ložiska, případně krytí defektu dermoepidermálním štěpem.

KLÍČOVÁ SLOVA

Borová mast, acidum boricum, desintegrace tkáně, chronický lokální zánět, ulcerace, pearling, sociálně slabší občané, odnětí svobody, vězeňské chování, průměr penisu.

SUMMARY

Kalusová K. Complications following local application of inorganic material into the subcutaneous tissue of penis.

The aim of this communication is to describe severe complications caused by the local application of inorganic material into the subcutaneous penile tissue. Three patients (mean age 31 years) with local complications after the injection of boric ointment (acidum boricum) into the subcutaneous tissue of the penis are described. According to our

experience, this condition is limited to a group of socially weak patients who underwent this intervention in order to increase the volume of their penis. The injection of this inorganic material leads to severe inflammatory changes at the site of application. After several months (years) these deposits disintegrated into ulcerative lesions, which would not heal. Surgical treatment is always recommended in these cases – excision of the ulcerative lesion, alternative – defect coverage with split-thickness skin graft.

KEY WORDS

Boric ointment, tissue disintegration, chronic local inflammation, ulcerative lesions, pearling, imprisonment, prison behaviour, diameter of penis.

.....

ÚVOD

Ve snaze zlepšit si vzhled genitálu jsou si někteří muži ochotni provést různé formy automutilace. Patří sem mimo jiné aplikace cizorodého materiálu do podkoží penisu, anglicky označováno jako „pearling“. V tomto článku bychom se chtěli především zaměřit na aplikace mastí do podkoží penisu, se kterými jsme se setkali na naší klinice.

Dle našich dosavadních zkušeností se tato problematika týkala úzké skupiny pacientů, kteří se ve snaze zvětšit si průměr penisu rozhodli pro tento amatérský zákrok. Na úvod připojujeme jeden z anonymních dotazů, které je možné na internetu vyhledat. Tento byl směřován na webové stránky jednoho z pracovišť plastické chirurgie. Ponecháno v původním znění včetně gramatických chyb:

„Dobrý den, mám otázku ohledně zvětšení oběmu penisu. Mám kamarády kteří si stíckly pod kůži borovou mast a mají to už několik let a nemají žádné komplikace. Zajímalo by mně jaké rizika hrozí a kam se borova mast ztrácí? Říkali mi že se to musí «doplňovat» každých par let protože se to ztrácí. Přemýšlím o amatérském zákroku sám, a chtěl bych o tom vědět více. Děkuji za Váš čas.“

SOUBOR

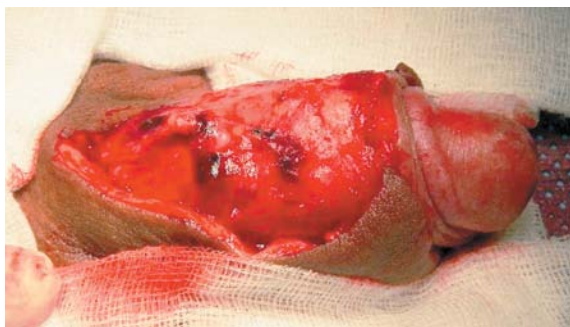
Od prosince roku 2012 do července roku 2014 jsme zaznamenali případy tří pacientů s lokálními komplikacemi po aplikaci borové masti do podkoží penisu. Dva z těchto pacientů byli v době urologického vyšetření ve výkonu trestu, třetí pacient byl trestán v minulosti.

Ve všech případech se jednalo o mladší muže. První pacient byl 21letý muž, který si nechal aplikovat borovou mast do podkoží penisu již v 15 letech. Ve 20 letech věku se objevila perforace a sekrece z místa aplikace, která se následně spontánně zhojila. Za rok poté však došlo opět k recidivě. V době diagnózy se na dorzu penisu tohoto pacienta vyskytoval vředovitý hypertrofický defekt velikosti 3 x 4 cm a další ložiska pak na předkožce a u kořene penisu velikosti přibližně 2,5 cm (obr. 1). Byla indikována resekce ulcerovaného infiltrátu z dorzu penisu (obr. 2), cirkumcize a plastika dermoepidermálním štěpem odebraným z pravého stehna (obr. 3). Zákrok byl proveden za účasti plastického chirurga. Pooperačně byl kožní štěp na dorzu penisu v celé ploše přehozen, při následné kontrole po propuštění byl štěp vitální, klidný. Na další doporučené kontroly se již pacient nedostavil.



Obr. 1. Vředovitý hypertrofický defekt na dorzu penisu vzniklý s latencí několika let po lokální injekční aplikaci borové masti do podkoží

Fig. 1. Ulcerative hypertrophic defect on the dorsum of the penis developed some years after the local injection application of boric ointment into the subcutaneous tissue



Obr. 2. Excize léze z dorza penisu

Fig. 2. Excision of the ulcerative lesion of the dorsum of the penis



Obr. 3. Cirkumcize a plastika dermoepidermálním štěpem

Fig. 3. Circumcision and reconstruction with split-thickness skin graft – STSG

Ve druhém případě se jednalo o 41letého vězně vyšetřeného pro parafimózu. Objektivně byl u pacienta verifikován promodralý, bolestivý glans penis a tuhá předkožka změněná po aplikaci borové masti v minulosti (bez bližšího udání okolností aplikace). U tohoto pacienta byla provedena v první době dorzální discize předkožky v lokální anestezii a poté byl pacient převezen k cirkumcizi v celkové anestezii do vězeňské nemocnice na Pankráci.

Třetí, 31letý pacient, byl rovněž v době diagnózy ve výkonu trestu. Dle anamnézy došlo k aplikaci borové masti ještě na svobodě, bez bližšího udání přesné doby aplikace. Dle výpovědi pacienta bylo cílem zvětšit si průměr penisu. Borová mast byla před aplikací převařená ve varné konvici a poté injekčně vpravena do podkoží penisu a vnitřního listu předkožky. Po roce od aplikace došlo k rozpadu ložiska v nehojící se ulcerovanou lézi (obr. 4). U tohoto pacienta byla indikována cirkumcize s excizí ložiska,



Obr. 4. Nehojící se ulcerované ložisko po injekční aplikaci borové masti

Fig. 4. Non-healing ulcerated lesion after injection application of the boric ointment

kterou však pacient s podepsáním negativního reverzu odmítl.

DISKUZE

Borová mast je přípravkem pro zevní užití, určená pro změkčení a promašťování pokožky. Široce dostupná bez lékařského předpisu je 3% borová vazelína (acidi borici 3,0 g, vaselini albi 100 g). Vazelína jako taková urychluje hojení tím, že zabraňuje průniku mikrobů do rány a jejímu vysychání. Jiný léčebný účinek nemá, protože se do kůže nevstřebává.

Kyselina boritá je bílá krystalická látka s velmi pestrrou škálou využití. V očním lékařství se používá v 3% vodném roztoku (Aqua borica). Roztok o koncentraci do 1,6% se využívá ke zpomalení jaderné reakce v tlakovodním jaderném reaktoru. Pro svou vlastnost barvit plamen zeleně je oblíbenou součástí pyrotechnických směsí při přípravě ohňostrojů. Je také součástí netoxických insekticidů. Využití našla i ve směsi pro impregnaci dřeva, jelikož snižuje jeho hořlavost.

Čistá vazelína je rovněž široce dostupná bez lékařského předpisu. Jedná se o hořlavou polotuhou směs uhlovodíků. Je nerozpustná ve vodě. Historicky byla tato látka objevena kolem roku 1859

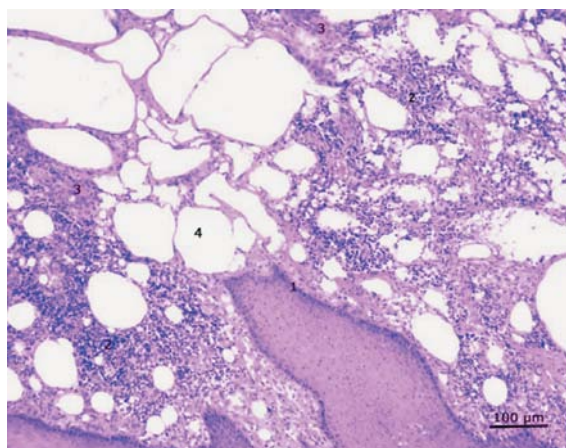
v Pensylvánii při těžbě ropy. Parafinový materiál způsoboval poruchy vrtných strojů, avšak začal být využíván na rány a popáleniny pro příznivý vliv na jejich rychlejší zhojení. Americký patent na výrobu vazelíny získal mladý chemik Robert Chesebrough roku 1972.

Aplikací cizích materiálů do urogenitálního traktu, možnou motivací tohoto jednání a následky aplikace se zabývá práce autorů Kočovská a kol. (1). Fischer a kol. (2) ve své studii poukazují na implantaci penilních nodulů („perliček“ či „korálků“) do podkoží penisu a zmiňují, že tato aplikace je pro západní svět neobvyklá a týká se spíše slovanských a asijských kultur. Prevalence časných nebo opožděných komplikací se sice zdá být nízká, avšak jejich výskyt a závažnost prakticky nejsou známy a mohou být i podhodnoceny. Na možné komplikace typu subfebrilií nebo přítomnost bolestivé erekce po aplikaci těchto penilních tělísek poukazuje práce Kudláčkové a kol. (3). Je zde rovněž poukázáno na možné trvalé následky ve smyslu bolestivých semierekcií i po extrakci materiálu a zhojení operační rány.

Podkoží penisu je bez tuku, řídké, je označováno jako fascia penis superficialis (Collesova fascie) a umožňuje pohyblivost kůže penisu. Po vpravení těchto anorganických látek pod kůži dochází k těžkým zánětlivým změnám v místě aplikace.

Z peroperačně odebraného vzorku tkáně prvního pacienta byl histologicky přítomen edém intersticia s lymfocytárním infiltrátem a četnými makrofágy. Místy byly zastíženy i mnohojaderné buňky typu z cizích těles a ulcerace v oblasti epidermis (obr. 5).

Dle našich zkušeností se aplikace borové masti týká zejména pacientů, kteří jsou nebo v minulosti byli ve výkonu trestu. Dle výpovědi pacientů ošetřených na naší klinice jsou pacienti motivováni snahou zvětšit si průměr penisu. Do nástupu výše zmíněných komplikací pacienti negují obtíže s mikcí či sexuální obtíže. O způsobu automutilace u pacientů pobývajících ve vězení se zmiňuje ve své práci také Nguven a kol. (4). Stran aplikace penilních nodulů se v ambulantní praxi s tímto setkáváme rovněž spíše u skupiny sociálně slabších občanů.



Obr. 5. Tkáň prepucia získaná peroperačně u pacienta po injekční aplikaci borové masti: epidermis (1), lymfocytární infiltrát (2), s četnými makrofágy. Zastíženy také mnohojaderné buňky typu z cizích těles, granulomatózní tkáň (3) a četné tukové vakuoly (4). Barvení hematoxylin-eosin, zvětšeno 100x.

Fig. 5. Tissue of the prepuceum obtained peroperatively after the injection application of the boric ointment in the past: epidermis (1), lymphocytic infiltrate (2), with macrophages, foreign-body-type multinucleated giant cells, granulation tissue (3) and numerous fat vacuoles (4). Haematoxylin-eosin, magnification 100x

ZÁVĚR

Motivace k těmto amatérským výkonům je velmi diskutabilní. Pozoruhodná je souvislost tohoto jednání s nejistou motivací a sociálním statutem nemocných. Jedná se zejména o úzkou skupinu pacientů, kteří dle anamnestických údajů v minulosti byli, či stále jsou, ve výkonu trestu.

Po injekční aplikaci tohoto anorganického materiálu dochází k těžkým zánětlivým změnám v místě aplikace, induraci a s latencí několika měsíců až let k rozpadu ložiska v nehojící se ulcerózní lézi. V případě takto nehojící se léze je indikováno chirurgické řešení. U větších defektů je vhodná spolupráce s plastickým chirurgem.

Na internetu lze dohledat často mylné informace o výhodách tohoto počínání bez následných komplikací. I s ohledem na současné trendy a možné šíření dezinformací po sociálních sítích se domníváme, že by tato problematika měla vejít do širšího, nejen odborného povědomí.

LITERATURA

1. Kočovská P, Toufarová P, Klečka J, Chudáček Z, Hora M. Cizí tělesa zavedená do urogenitálního traktu za účelem sexuální stimulace, *Ces Urol*, 2013, 17(1): 28–35.
2. Fischer N, Hauser S, Brede O, et al. Implantation of arteficial penile nobles-a review of literature. *J Sex Med*. 2010 Nov, 7(11): 3565–3571.
3. Kudláčková Š, Fiala R. Automutilace zevního genitálu. *Ces Urol*, 2002; 6(1): 8–10.
4. Nguven DP, Desai BK, Falgiani M. Visual Diagnosis: Pearling: a case study. *Int J Emerg Med*. 2011 Dec 8; 4: 74.



Doc. MUDr. Ladislav Jarolím, CSc. obdržel čestné členství Evropské urologické společnosti

Doc. MUDr. Ladislav Jarolím, CSc. obdržel 20. 3. 2015 na výroční konferenci EAU v Madridu čestné členství Evropské urologické společnosti. Toto ocenění se uděluje urologům, kteří významným způsobem ovlivnili evropskou urologii. Po prof. Hradcovi a prof. Dvořáčkovi je doc. Jarolím teprve třetím takto oceněným českým urologem.

Srdečně blahopřejeme!

*Prof. Abrahamsson blahopřeje
doc. Jarolímovi k jeho čestnému členství v EAU*

EMFYZEMATÓZNÍ PYELONEFRITIDA – POPIS ŠESTI PŘÍPADŮ

EMPHYSEMATOUS PYELONEPHRITIS – DESCRIPTION OF SIX CASES

Petr Prošvic

Urologické oddělení, Oblastní nemocnice Náchod, a. s.

Došlo: 8. 10. 2014

Přijato: 30. 1. 2015

Kontaktní adresa:

MUDr. Petr Prošvic
Urologické oddělení
Oblastní nemocnice Náchod, a. s.
Purkyňova 446, 547 69 Náchod
email: prosvic.petr@nemocnicenachod.cz

Střet zájmů: žádný.

Prohlášení o podpoře:

Zpracování tohoto sdělení nebylo podpořeno žádnou společností.

SOUHRN

Prošvic P. Emfyzematózní pyelonefritida – popis šesti případů.

Autor v článku popisuje šest případů emfyzematózní pyelonefritidy. Průměrný věk nemocných byl 63,5 roku, onemocnění se vyskytovalo častěji u mužů a ani v jednom případě nebyl příčinou konkrement. Dvě třetiny nemocných byli diabetici a nejčastěji byla prokázána jako etiologické agens *Escherichia coli* a v jednom případě *Klebsiella pneumoniae*. Autor uvádí způsoby léčby jednotlivých případů onemocnění. Pouze v jednom případě vedla emfyzematózní pyelonefritida ke smrti pacienta.

KLÍČOVÁ SLOVA

Emfyzematózní pyelonefritida.

SUMMARY

Prošvic P. Emphysematous pyelonephritis – description of six cases.

The author of this communication describes six cases of emphysematous pyelonephritis. The mean age of patients was 63.5, with the disease seen most frequently in men. None of the cases were associated with stone disease. Two thirds of patients had diabetes mellitus. *Escherichia coli* was confirmed in the urine most frequently, and in one case, *Klebsiella pneumoniae* was identified. The author presents the methods of treatment used in each case. Emphysematous pyelonephritis resulted in death of a patient in one case only.

KEY WORDS

Emphysematous pyelonephritis.

.....

ÚVOD

Emfyzematózní pyelonefritida (EP) je vzácné závažné onemocnění ledvinného parenchymu a přilehlých perirenálních tkání vyvolané plynem tvořícími mikroorganismy. Vždy jde o velmi závažný stav ohrožující život pacienta a zpravidla vede k ne-

vratnému poškození funkce postižené ledviny. EP byla popsána jako komplikace řady onemocnění, avšak postihuje především diabetiky a může být i prvním projevem onemocnění (1–9). Na EP je třeba pomyslet v první řadě u septických diabetiků, zvláště v případě současného rozvoje akutní renální insuficience (5).

Ve většině případů se jedná o jednostranné postižení. Oboustranné postižení je spojené s vysokou mortalitou (10). Vyskytuje se velmi vzácně, asi v 10 % případů (11). Vždy jde o závažný, život ohrožující stav, zvláště pak v případě oboustranného postižení, které velmi často vede ke smrti pacienta (mortalita se pohybuje okolo 10–40 %) (12, 13).

První případ emfyzematózní pyelonefritidy byl popsán v roce 1898 jako akutní nekrotizující infekce plyn produkujícími bakteriemi postihující parenchym a perirenální tkáň (14). Hlavní faktory vedoucí ke vzniku EP jsou čtyři (15): infekce plyn tvořícími bakteriemi, vysoká hladina glukózy v parenchymu, nedostatečná perfuze parenchymu (infarkt, trombóza, arterioloskleróza a glomeruloskleróza) (16) a poruchy imunitní odpovědi.

Onemocnění postihuje především diabetiky, a to v 70–96 % všech případů (16–19). Postižení diabetiků je častější u nemocných s nedostatečně kompenzovaným diabetem (hladina A1c hemoglobinu více jak 11 %) (20). Ženy jsou postiženy častěji v poměru 6 : 1 (4). Může postihnout pacienty různého věku, dle Narlawara od 24 do 75 let (21), průměrný věk byl 56,3 roku. Častěji je postižena ledvina levá (52 vs. 43 %) (3).

Riziko vzniku EP zvyšuje současný výskyt subrenální obstrukce (v 19 %) a výskyt litiázy (23 %) (3, 16). Bilaterální onemocnění bylo popsáno také u adultních polycystických ledvin (22). Současný výskyt byl popsán také u tumorů ledvin (23, 24), u pacienta v konečném stadiu ledvinového selhání na peritoneální dialýze (25) a v transplantované ledvině (26).

Jako infekční agens se nejčastěji prokáže *Escherichia coli* (69 %), *Klebsiella pneumoniae* (29 %) a zcela ojediněle i další plynotvorné a anaerobní bakterie (*Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus* skupiny D, koaguláza negativní *Staphylococcus*, *Clostridium septicum*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jirovecii*), které produkují vodík a oxid uhličitý (v menším množství také amoniak, metan a oxid uhelnatý) štěpením glukózy (16, 20, 27, 28). Jako další agens byla popsána i u oboustranného výskytu kandidová infekce (*C. tropicalis*, *C. albicans*) (29–31). U pacienta s EP v transplantované ledvině byla v hemokultuře a v moči prokázána infekce *Salmonelou* (sérotyp O 6, 8 nebo C 2) a v hemokultuře *Enterobacter cloacae* (26), úspěšná léčba byla zahájena empiricky imipenemem, cefepimem, metronidazolem a diflucanem s následnou šestitýdenní léčbou ciprofloxacinem. Ahmad popsal EP vyvolanou plísňovou infekcí *Aspergillus fumigatus* u nediabetického pacienta úspěšně léčeného amfotericinem B a 5-fluorocytosinem (32). Yanagawa prokázal v roce 2013 jako etiologické agens *Citrobacter freundii* (33).

EP se projevuje nejčastěji jako horečky spojené se zimnicemi (80 %) a bolesti v kostovertebrálním úhlu (71 %) (3), nevolnost, zvracení, bolesti břicha, šokový stav, zmatenost a letargie (34). U pacienta na peritoneální dialýze se EP projevila jako symptomy náhlé břišní příhody (25). Byly popsány případy výskytu pneumomediastinu a subkutánního emfyzému (24) a také, právě u oboustranné EP, průnik plynu do okolí míchy a vznik subkapsulárního hematomu (19, 35, 36). V některých případech se plyn šíří také do šourku a semenného provazce (21).

K vyšetření, která pomáhají v diagnostice EP, patří nativní rtg snímek ledvin, ultrasonografie, vylučovací urografie, computerová tomografie a retrogradní pyelografie (37). Senzitivita detekce abnormálního plynu je dle Kua 66 % pro nativní snímek a 88 % pro ultrasonografii. Základním vyšetřením je computerová tomografie (CT). Dle CT nálezu rozděluje Huang EP do čtyř tříd – viz tabulka 1 (16).

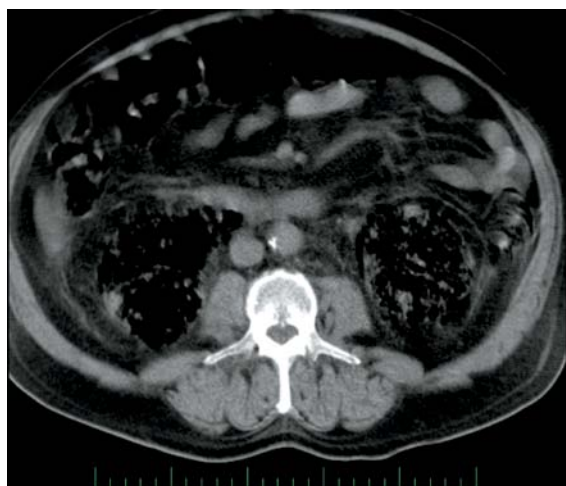
Ke sledování lze užít CT a renální scintigrafii. Při dlouhodobém sledování vývoje onemocnění prokazuje CT renální atrofii a okřskové jizvení. Průměrné snížení ledvinových funkcí je dle scintigrafie 30 % (37).

Úspěšnost léčby závisí na její časnosti a radikálnosti. Základem je terapie šokového stavu, intenzivní kombinovaná antibiotická terapie (podaná vždy intravenózně – cefalosporin III. generace, kombi-

Tab. 1. Rozdělení EP dle CT nálezu dle Huang**Table 1.** Huang classification of EPN based on CT findings

Třída I	plyn pouze v dutém systému ledviny
Třída II	plyn v renálním parenchymu bez průniku do extrarenálního prostoru
Třída IIIA	průnik plynu či abscesu do perirenálního prostoru
Třída IIIB	průnik plynu a abscesu do pararenálního prostoru
Třída IV	oboustranná EP nebo EP solitární ledviny

novaný penicilinový preparát s inhibitorem beta-laktamázy, aminoglykosid, fluorochinolon a metronidazol) v kombinaci s terapií šokového stavu a radikální chirurgickou léčbou v podobě urgentní nefrektomie (4, 12, 16). Byly však popsány případy úspěšného vyléčení pouze medikamentózní terapií – intenzivní antibiotickou léčbou a podporou oběhu (5, 38). Konzervativní intervenční léčba zahrnuje použití perkutánní nefrostomie (21, 39, 40) či zavedení ureterálních stentů (41), které zajistí drenáž hnisu a plynu. Bilaterální nefrostomie byla s úspěchem použita i u bilaterálního onemocnění (42). S úspěchem byla také použita metoda perkutánní drenáže ložisek EP (43–45).

**Obr. 1.** Rozsáhlé oboustranné postižení ledvin**Fig. 1.** Extensive bilateral affection of kidneys

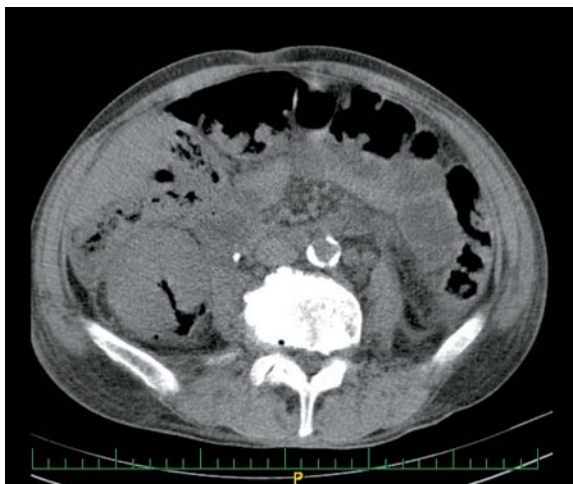
KAZUISTIKA 1

V srpnu 2005 přichází pacient, 66 let, diabetik (DM) na perorálních antidiabeticích, obézní, jinak zcela zdravý. Přichází pro pět dní trvající pocit žízně, únavu, slabost a dva dny trvající teploty kolem 38 °C. Udává makroskopickou hematurii. Sonograficky byl nalezen plyn v dutém systému pravé ledviny a v jejím okolí, plyn v okolí levé ledviny. Computerová tomografie (CT) zobrazila oboustranný rozpad tkáně ledvin s obrazem flegmonózní plynotvorné infekce (obr. 1). Laboratorně zjištěna anémie, leukocytóza, trombocytopenie, prodloužení koagulačních testů a pokles antitrombinu III s rozvojem diseminované intravaskulární koagulace. Biochemicky bylo zvýšení jaterních testů a minerálová dysbalance. Kultivačně byla v moči i v krvi prokázána *Escherichia coli* citlivá na veškerá běžná antibiotika. Zahájena antibiotická (ATB) léčba – metronidazol, cefotaxim a amoxicilin. Od přijetí byl pacient oligoanurický, proto byla

provedena akutní hemodialýza. Provedeny byly převody erymasy, plazmy, trombocytární náplavy a antitrombinu III, aplikován byl nízkomolekulární heparin a diabetes byl kompenzován krátkodobým inzulinem. Postupně přes intenzivní léčbu dochází k rozvoji septického šoku. Pro progresi stavu přistoupeno k akutní bilaterální nefrektomii. Celkový stav pacienta se však nadále zhoršoval a pacient 50 hodin od přijetí umírá na akutní sepsi.

KAZUISTIKA 2

V září 2007 přichází pacient ve věku 56 let, fumator, diabetik na inzulinoterapii s přidruženými onemocněními (chronická obstrukční plicní nemoc 2. stupně, hypertenze, chronická pankreatitida) pro 12 hodin trvající anurii a tři dny trvající horečky kolem 40 °C spojené s bolestmi v obou bederních krajinách. Ultrasonograficky (US) byly ledviny bez měštnání, bohatšího parenchymu. Laboratorně



Obr. 2. Ložisko plynu v pravé ledvině u muže středního věku

Fig. 2. Gas in right kidney in middle age man



Obr. 3. Sonografický obraz úplné reparace nálezu na pravé ledvině

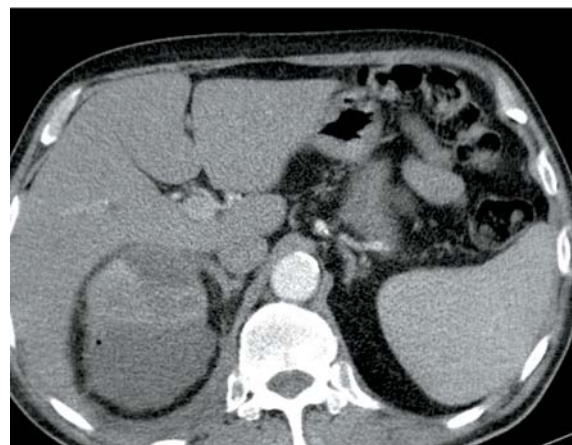
Fig. 3. Complete restoration of finding in right kidney seen in ultrasound

byla zjištěna elevace urey a kreatininu, hyperglykemie a elevace CRP, v krevním obrazu byla anémie a leukocytóza. Kultivačně byla prokázána *Escherichia coli* citlivá na veškerá běžná antibiotika. Nasazena byla ATB terapie ciprofloxacinem. Následující den po přijetí trvá oligoanurie a febrilie – do kombinace byl přidán gentamicin a metronidazol. Čtvrtý den dle US byl oboustranně edematózní parenchym široký 40 mm, hypotonie pánvičky vpravo (12 mm) a ložisko plynu o velikosti 35 mm. Provedená computerová tomografie prokazuje emfyzematózní pyelonefritidu dolního pólu pravé ledviny (obr. 2). Vzhledem k nálezu a rozvoji sep-

tického stavu byl zaveden stent vpravo a ciprofloxacin nahrazen cefotaximem. Otevřená operace neindikována vzhledem k prodloužení koagulačních parametrů. Tentýž den dochází k progresi septického stavu, a proto přistoupeno po přípravě čerstvou plazmou k operační revizi pravé ledviny. Vzhledem k nálezu solitárního dobře přístupného ložiska a stabilizaci celkového stavu pacienta byla provedena dekapsulace ledviny a drenáž. Pokračovala ATB terapie ve čtyřkombinaci cefotaxim, flukonazol, metronidazol a ciprofloxacin. Postupně došlo k úplné úpravě celkového stavu a funkci ledvin. Poslední US kontrola s nálezem přiměřeného a homogenního parenchymu ledvin (obr. 3), hladina urey byla 6,1 mmol/l a kreatininu 99 μmol/l.

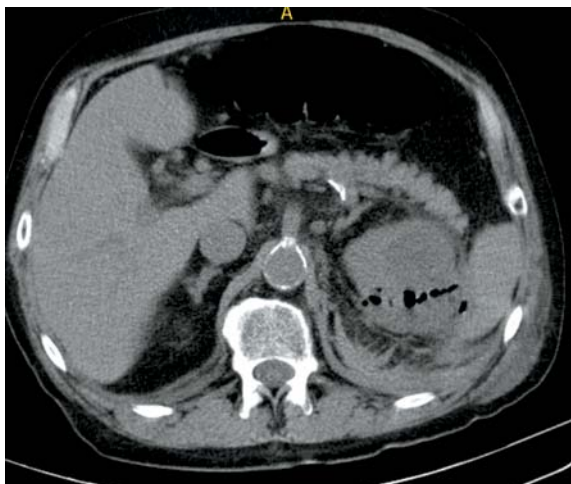
KAZUISTIKA 3

V březnu 2009 byl přijat pacient, 74 let, kompenzovaný kardiak, na interní oddělení pro asi dva měsíce trvající bolesti v pravém kyčelním kloubu, nechutenství a zhubnutí 15 kilogramů. Laboratorně mírná leukocytóza a výrazná elevace CRP, ostatní nález v oblasti fyziologických hodnot. Nasazen byl empiricky amoxicilin/klavulanát 3 x 1.2 g i. v. Druhý den dochází k rozvoji intenzivních bolestí v pravé polovině břicha. Kultivačně byla prokázána *Escherichia coli* citlivá na veškerá běžná antibiotika. Dle US a CT vyšetření byl prokázán



Obr. 4. Ledvinový absces pravé ledviny s drobným ložiskem plynu

Fig. 4. Abscess in right kidney with slight gas deposit



Obr. 5. Ledvinný absces levé ledviny s mnohočetnými ložisky plynu

Fig. 5. Abscess in left kidney with multifocal gas deposits

rozsáhlý absces pravé ledviny s bublinkami plynu (obr. 4). Vzhledem k nálezům byla provedena akutní pravostranná nefrektomie a zahájena terapie dvojkombinací ATB – ciprofloxacin + gentamicin. Postupně došlo k úplné úpravě celkového stavu, zůstává chronická renální insuficience (CHRI) 3. stupně na podkladě levostranné chronické tubulointersticiální nefritidy.

KAZUISTIKA 4

V listopadu 2011 byl přijat pacient, 66 let, s DM II. typu dekompenzovaný na inzulinoterapii s CHRI na podkladě diabetické nefropatie, hypertenzní nefrosklerózy a mnohočetných cyst oboustranně, kardiak po revaskularizační operaci a s intersticiální plicní fibrózou na terapii kortikosteroidy na interní oddělení pro bolesti v levém hemitoraxu a levé polovině břicha trvající dva dny. Laboratorně byla leukocytóza s posunem k nezralým formám leukocytů, elevace CRP, dekompenzace CHRI a elevace jaterních testů. Zahájena byla ATB terapie kombinací klaritromycin + amoxicilin/klavulanát, která následně byla změněna na metronidazol + ciprofloxacin. Kultivačně byla nalezena polyrezistentní *Klebsiella pneumoniae*. Po pěti dnech byl dle CT vyšetření prokázán rozsáhlý absces levé

ledviny s bublinami plynu (obr. 5). Byla provedena drenáž a dekapsulace levé ledviny a změna ATB terapie na meropen. Postupně dochází ke zlepšení celkového stavu i renálních funkcí, ale po deseti dnech po operaci dochází k dekompenzaci plicního onemocnění a pacient na jeho dekompenzaci umírá na interním oddělení jeden měsíc po urologické operaci.

KAZUISTIKA 5

V říjnu 2013 pacient, 53 let, bez přidružených onemocnění, byl přijat k operační revizi levé ledviny pro CT nález emfyzematózní pyelonefritidy dolního pólu (obr. 6). Pro močovou infekci v té době léčen třetí den ciprofloxacinem. Laboratorně byla leukocytóza a elevace CRP, ostatní výsledky byly ve fyziologických mezích. Kultivačně prokázána *Escherichia coli* citlivá na veškerá běžná ATB. Byla zahájena ATB terapie kombinací amoxicilin/klavulanát + gentamicin. V den přijetí byla akutně provedena operační revize, dekapsulace a drenáž. Postupně došlo k úplné úpravě celkového stavu. Poslední US kontrola s nálezem přiměřeného a homogenního parenchymu obou ledvin.

KAZUISTIKA 6

V listopadu 2013 pacientka, 66 let, diabetička II. typu na inzulinoterapii s interní multimorbi-



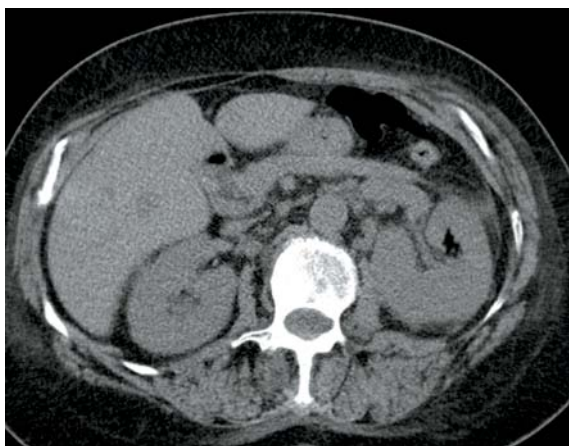
Obr. 6. Drobný ledvinový absces levé ledviny s ložiskem plynu

Fig. 6. Slight abscess in left kidney with gas deposit



Obr. 7. *Mírný edém parenchymu levé ledviny s mírnými perirenálními změnami*

Fig. 7. *Slight oedema of left kidney parenchyma with slight changes in adjacent perirenal tissue*



Obr. 8. *Ve srovnání s obrázkem 7 je následující den vidět ložisko plynu uvnitř parenchymu levé ledviny*

Fig. 8. *Gas deposit in left kidney parenchyma – next day in comparison with fig. 7*

ditou (kardiochka, hypertonička) byla přijata na interní oddělení pro týden trvající bolesti v zádech, průjem, zvracení a subfebrilie. Na CT břicha bylo v den přijetí prosáknutí levé ledviny bez průkazu abscesu (obr. 7). Laboratorně byla leukocytóza s posunem k nezralým formám leukocytů, elevace CRP a dusíkatých katabolitů. Kultivačně byla prokázána *Escherichia coli* citlivá na veškerá běžná ATB. Zahájena byla empirická ATB terapie v kombinaci amoxicilin/klavulanát + ciprofloxacin. Vzhledem ke zhoršení stavu s rozvojem septického šoku bylo provedeno druhý den kontrolní CT vyšetření, kde byla prokázána emfysematózní

pyelonefritida vlevo s četnými drobnými ložisky plynu v parenchymu ledviny (obr. 8). Tentýž den byla provedena levostranná nefrektomie. Postupně došlo k úplné úpravě celkového stavu a funkce pravé ledviny.

DISKUZE

V našem malém souboru jsme zjistili shodu i některé odlišnosti od údajů v literatuře.

Pouze v jednom případě se jednalo o oboustrannou EP, jde tedy o velmi vzácné případy. Zabbo uvádí výskyt pouze 10 % (11).

Shodně s literárními údaji byly 2/3 nemocných diabetici. V literatuře je popisován podíl diabetiků na EP 70–96 % (16–19).

Průměrný věk byl v našem souboru vyšší, a to 63,5 roku. Narlawar uvádí průměrný věk o sedm let nižší (21).

Onemocnění se vyskytovalo častěji u mužů, což je v rozporu s nálezy Andul-Halima, který udává významně častější výskyt u žen (4).

V případech jednostranného postižení se jednalo častěji o ledvinu levou, což uvádí také Tang (3).

Ani v jednom případě nebyl příčinou koncrement. Tang a Huang přitom uvádí litiázu jako příčinu významného počtu případů EP (3, 16).

Nejčastěji byla prokázána *Escherichia coli* a v jednom případě *Klebsiella pneumoniae*, které jsou ve shodě s literárními údaji uváděny jako nejčastější infekční agens vyvolávající EP (16, 20, 27, 28).

U bilaterálního postižení byla provedena oboustranná nefrektomie vzhledem k extenzivnímu nálezu plynu v oblasti parenchymu obou ledvin dle CT, které bylo vždy indikováno na podkladě sonografického nálezu, při kterém bylo vysloveno podezření na absces ledviny. Kuo uvádí sonografické vyšetření jako vyšetření specifické a senzitivní (37), avšak CT vyšetření je dle většiny autorů suverénní (3, 6, 10, 16, 27) a dle Somanioho nezbytnou metodou diagnostiky EP (43). CT vyšetření umožňuje rozhodnout o způsobu terapie, zda je možná perkutánní punkce lézí, otevřená drenáž či je nezbytná nefrektomie.

U jednostranných postižení byla v případě přítomnosti ložisek subkapsulárních a dobře přístupných zvolena dekapsulace a drenáž (tři případy). Tam, kde byla ložiska mnohočetná, postihující parenchym ledviny, byla provedena nefrektomie (dva případy). Výkon byl vždy zvažován na podkladě celkového stavu pacienta. V našem souboru, mimo bilaterálního nálezu, nebyl stav žádného pacienta závažný natolik, aby vyžadoval urgentní provedení nefrektomie bez možnosti záchovné drenážní operace, proto byl způsob operačního řešení zvažován dle CT nálezu. Dekapsulace byla provedena ke zlepšení prokrvení ledviny uvolněním edematózního parenchymu z pevného vazivového pouzdra ledviny. Kromě otevřené drenážní operace a nefrektomie je řadou autorů popisována perkutánní drenáž abscesových ložisek s plynem (6, 16, 21, 39, 43, 44, 45). Poprvé perkutánní drenáž u EP popsal v roce 1986 Hudson (44). Somaní doporučuje k drenáži katétr minimálně 14 Fr a v případě vícečetných ložisek zaznamenal úspěch s více punkčními drenážemi téže ledviny ideálně prováděné pod CT kontrolou (43).

V přímé souvislosti s EP zemřel pouze pacient s bilaterální EP. Jeden pacient zemřel jeden měsíc po zjištění EP na dekompenzaci intersticiální plicní fibrózy, která se projevila po zlepšení celkového sta-

vu a reparaci ledvinových funkcí po deseti dnech od diagnózy EP. Proto jeho úmrtí nedáváme do přímé souvislosti s EP. V našem souboru je mortalita při jednostranném postižení nulová. V současné době je celková mortalita uváděna mezi 10–20 % (3, 6, 16, 21, 27, 43, 45).

ZÁVĚR

Emfysematózní pyelonefritida je závažným onemocněním s vysokou mortalitou. Včasná diagnostika, intenzivní medikamentózní léčba šokového stavu, razantní parenterální léčba širokospektrými antibiotiky a časná intervence mohou infaustní prognózu zabránit.

Základem diagnostiky je CT vyšetření umožňující i terapeutickou rozvahu o rozsahu intervence.

Chirurgická intervence je nezbytná s důrazem na její urgentní provedení. V závažných případech alterace celkového stavu a v případě rozsáhlého intraparenchymového postižení je nezbytné provedení akutní nefrektomie. Ve vybraných a méně závažných případech je možné provedení akutní perkutánní punkce zajišťující drenáž hnisu a plynu z ložisek, případně otevřená drenáž a dekapsulace ledviny.

LITERATURA

1. Jain SK, Agarwal N, Chaturvedi SK. Emphysematous pyelonephritis: a rare presentation. *J Postgrad Med*, 2000; 46(1): 31–32.
2. Juany JJ, Tseng CC. Emphysematous pyelonephritis: clinoradiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. *Arch Intern Med*, 2000; 160(6): 797–805.
3. Tang HJ, Li CM, Yen MY, et al. Clinical characteristics of emphysematous pyelonephritis. *J Microbiol Immunol Infect*, 2001; 34(2): 125–130.
4. Andul-Halim H, Kehinde EO, Abdeen S, et al. Severe emphysematous pyelonephritis in diabetes patients: diagnosis and aspects of surgical management. *Urol. Int*, 2005; 75(2): 123–128.
5. Tahir H, Thomas G, Sheerin N, et al. Successful medical treatment of acute bilateral emphysematous pyelonephritis. *Am J Kidney Dis*, 2000; 36(6): 1267–1270.
6. Hušek P, Broďák M, Pacovský J. Emfysematózní pyelonefritida – život ohrožující stav. *Urol. praxi*, 2010; 11(6): 327–328.
7. Rybka J, a kol. Emfysematózní pyelonefritida. In: *Diabetes mellitus – komplikace a přidružená onemocnění*. Grada, 2007: 242.
8. Broďák M, Romžová M, Košina J. Urologické výkony u diabetika. *Vnitř Lék*, 2008; 54(5): 457–463.

9. Nasr AA, Kishk AG, Sadek EM, Parayil SM. A case report of emphysematous pyelonephritis as a first presentation of diabetes mellitus. *Iran Red Crescent Med J*. 2013 Dec; 15(12): e10384.
10. Lin DC, Shieh GS, Tong YC. Bilateral emphysematous pyelonephritis combined with subcapsular hematoma and disseminated necrotizing fasciitis. *Urol Int*, 2000; 70(3): 244–246.
11. Zabbo A, Montie JL, Popowniak KL, et al. Bilateral emphysematous pyelonephritis. *Urology* 1985; 25: 293–296.
12. Flores G, Nellen H, Magana F, Calleja J. Acute bilateral emphysematous pyelonephritis successfully managed by medical therapy alone: A case report and review of the literature. *BMC Nephrology*, 2002, 3: 4.
13. Dančík P, Košar V, Kraus J. Akutní emfyzematózní pyelonefritida. *Urol. praxi*, 2006; 1: 32–33.
14. Michaeli J, Mogle P, Perlberg S, Heiman S, Caine M. Emphysematous pyelonephritis. *J Urol*, 1984; 131(2): 203–208.
15. Chen KW, Juany JJ, Wu MH, et al. Gas in hepatic veins: a rare and critical presentation of emphysematous pyelonephritis. *J Urol*, 1994; 151: 125–126.
16. Huang JJ, Tseng CC. Emphysematous pyelonephritis: clinicoradiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. *Arch Intern Med*. 2000, 160(6): 797–805.
17. Cook DJ, Achong MR, Dobranowski J. Emphysematous pyelonephritis. Complicated urinary tract infection in diabetes. *Diabetes Care*, 1989; 12: 229–232.
18. Evanoff GV, Thompson CS, Foley R, et al. Spectrum of gas within the kidney. Emphysematous pyelonephritis and emphysematous pyelitis. *Am J Med*, 1987; 83: 149–154.
19. Sailesh S, Randeve HS, Hillhouse EW, Patel V. Fatal emphysematous pyelonephritis with gas in the spinal extradural space in a patient with diabetes. *Diabet Med*, 2001; 18(1): 68–71.
20. Tseng CC, Wu JJ, Wang MC, et al. Host and bacterial virulence factors predisposing to emphysematous pyelonephritis. *Am J Kidney Dis*, 2005; 46(3): 432–439.
21. Narlawar RS, Raut AA, Nagar A, et al. Imaging features and guided drainage in emphysematous pyelonephritis? A study of 11 cases. *Clin Radiol*, 2004; 59(2): 192–197.
22. Shimizu H, Hariu K, Kamiyama Y, et al. Bilateral emphysematous pyelonephritis with autosomal-dominant polycystic kidney disease successfully treated by conservative Method. *Urol Int*, 1999; 63(4): 252–254.
23. Wang MC, Tseng CC, Lan RR, et al. Double cancers of the kidney and ureter complicated with emphysematous pyelonephritis within the parenchyma of the renal tumour. *Scand J Urol Nephrol*, 1999; 33(6): 420–422.
24. Lin CH, Juany JJ, Liu HL, et al. Renal cell carcinoma complicated by emphysematous pyelonephritis in a non-diabetic patient with renal failure. *Neohron*, 2002, 92(1): 227–229.
25. Anwar N, Chawla LS, Lew SQ. Emphysematous pyelitis presenting as an acute abdomen in an end-stage renal disease patient treated with peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*, 2002; 40 (4): E13.
26. Fujita S, Watanabe J, Reed AI, et al. Case of emphysematous pyelonephritis in renal allograft. *Clin Transplant*, 2005; 19(4): 559–562.
27. Wan YL, Lee TY, Bullard MJ, Tsai CC. Acute gas-producing bacterial renal infection: correlation between imaging findings and clinical outcome. *Radiology*. 1996 Feb; 198(2): 433–438.
28. Khaira A, Gupta, A, Rana, DS, et al. Retrospective analysis of clinical profile prognostic factors and outcomes of 19 patients of emphysematous pyelonephritis. *Int Urol Nephrol*. 2009 Dec; 41 (4): 959–966. Epub 2009 Apr 30.
29. Wu, VC, Fang, CC, Li, WY, Hsueh, PR, Chu, TS. *Candida tropicalis*-associated bilateral renal papillary necrosis and emphysematous pyelonephritis. *Clin Nephrol*, 2004; 62 (6): 473–476.
30. Kamaliah, MD, Bhajan, MA, Dzarr, GA. Emphysematous pyelonephritis cause by *Candida* infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2005; 36 (3): 725–727.

31. Hildebrand, TS, Nibbe, L, Frei, U, Schindler, R. Bilateral emphysematous pyelonephritis caused by *Candida* infection. *Am J Kidney Dis*, 1999; 33 (2): E10.
32. Ahmad, M, Dakshinamurthy, KV. Emphysematous renal tract disease due to *Aspergillus fumigatus*. *J Assoc Physicians India*, 2004; 52: 495–497.
33. Yanagawa Y, Hirano Y, Matsumoto N, Ogishima T. A case of emphysematous pyelonephritis induced by *Citrobacter freundii* infection. *J Emerg Trauma Shock*. 2013 Oct; 6(4): 287–288.
34. Jain SK, Agarwal N, Chaturvedi SK. Emphysematous pyelonephritis: a rare presentation. *J Postgrad Med*. 2000; 46(1): 31–32.
35. Wang YC, Wang JM, Chow YC, Chiu AW, Yang S. Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema as the manifestation of emphysematous pyelonephritis. *Int J Urol*. 2004; 11(10): 909–911.
36. Lin DC, Shieh GS, Tong YC. Bilateral emphysematous pyelonephritis combined with subcapsular hematoma and disseminated necrotizing fasciitis. *Urol Int*, 2003; 70(3): 244–246.
37. Kuo YT, Chen MT, Liu GC, et al. Emphysematous pyelonephritis: imaging diagnosis and follow-up. *Kaohsiung J Med Sci*, 1999; 15(3): 159–170.
38. Punnoose J, Yahya TM, Premchandran JS, et al. Emphysematous pyelonephritis responding to medical therapy. *Int J Clin Pract* 1997; 51: 468–470.
39. Mydlo JH, Aybee GJ, Ali-Khan MM. Percutaneous drainage and/or nephrectomy in the treatment of emphysematous pyelonephritis. *Urol Int*, 2003; 70(3): 147–150.
40. Mallet M, Knockaert DC, Oyen RH, Van Poppel HP. Emphysematous pyelonephritis: no longer a surgical disease? *Eur J Emerg Med*, 2002; 9(3): 266–269.
41. Ku JH, Kim ME, Lee NK, Park YH. Emphysematous pyelonephritis recovered by ureteral stenting in a functionally solitary kidney. *Urol Int*, 2002; 69(4): 321–322.
42. Lim CS, Kim WB, Kim YS, et al. Bilateral emphysematous pyelonephritis with perirenal abscess cured by conservative therapy. *J Nephrol*, 2000; 13(2): 155–158.
43. Somani BK, Nabi G, Thorpe P, et al. Is percutaneous drainage the new gold standard in the management of emphysematous pyelonephritis? Evidence from a systematic review. *J Urol*. 2008; 179(5): 1844–1849.
44. Hudson MA, Weyman PJ, van der Vliet AH, Catalona WJ. Emphysematous pyelonephritis: successful management by percutaneous drainage. *J Urol*. 1986; 136(4): 884–886.
45. Kapoor R, Muruganandham K, Gulia AK, et al. Predictive factors for mortality and need for nephrectomy in patients with emphysematous pyelonephritis. *BJU Int*. 2010; 105(7): 986–989.

RYCHLE PROGREDUJÍCÍ UROTELIÁLNÍ TUMOR PÁNVIČKY LEVÉ LEDVINY S TROMBÓZOU VENA CAVA INFERIOR

RAPID PROGRESSION OF TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF LEFT KIDNEY WITH THROMBOSIS OF VENA CAVA INFERIOR

Barbora Látalová¹, Michal Grepl¹, Filip Čtvrtlík², Igor Hartmann¹, Aleš Vidlář¹

¹Urologická klinika, FN a LF UP Olomouc

²Radiologická klinika, FN a LF UP Olomouc

Došlo: 20. 12. 2014

Přijato: 9. 2. 2015

Kontaktní adresa:

MUDr. Látalová Barbora

Urologická klinika FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

e-mail: b.latalova@seznam.cz

Střet zájmů: žádný.

Prohlášení o podpoře:

Zpracování tohoto sdělení nebylo podpořeno žádnou společností.

SOUHRN

Látalová B. Rychle progredující uroteliální tumor pánvičky levé ledviny s trombózou vena cava inferior.

Kazuistika popisuje raritní případ uroteliálního tumoru ledviny s rychlým a agresivním růstem, komplikovaným vzácnou přítomností nádorového trombu ve vena cava inferior tvořeného tímto karcinomem.

KLÍČOVÁ SLOVA

Uroteliální karcinom ledviny, nádorový trombus dolní duté žíly.

SUMMARY

Látalová B. Rapid progression of transitional cell carcinoma of left kidney with thrombosis of vena cava inferior.

A case reports describing a patient with transitional cell carcinoma associated with rapid progression and aggressive growth, associated with complicated by a rare tumor thrombus in the inferior vena cava.

KEY WORDS

Transitional cell carcinoma, tumor thrombus, vena cava.

.....

ÚVOD

Karcinomy z urotelu jsou v urologické praxi běžné. Pouze 5–10 % z nich však postihuje horní močové cesty. Zatímco mikroskopická vaskulární invaze není vzácná, tvorba nádorového trombu ve vena renalis nebo vena cava inferior je raritní (1–16).

Při použití databáze Medline a scholar.google.com a termínů „transitional – cell – carcinoma – vein – thrombosis“ se dá vysledovat okolo

20 popsaných případů. Z toho poslední publikace popisující nádorovou trombózu dolní duté žíly je z roku 2003 (16) a jedna kazuistika s trombózou renální žíly z roku 2007 (17).

Naše kazuistika popisuje pacienta, který byl dispenzarizován po resekci světlebuněčného renálního karcinomu na jedné straně a přesto extrémně rychle progredoval do inoperabilního stadia uroteliálního karcinomu, včetně nádorové trombózy renální žíly a dolní duté žíly na straně druhé.

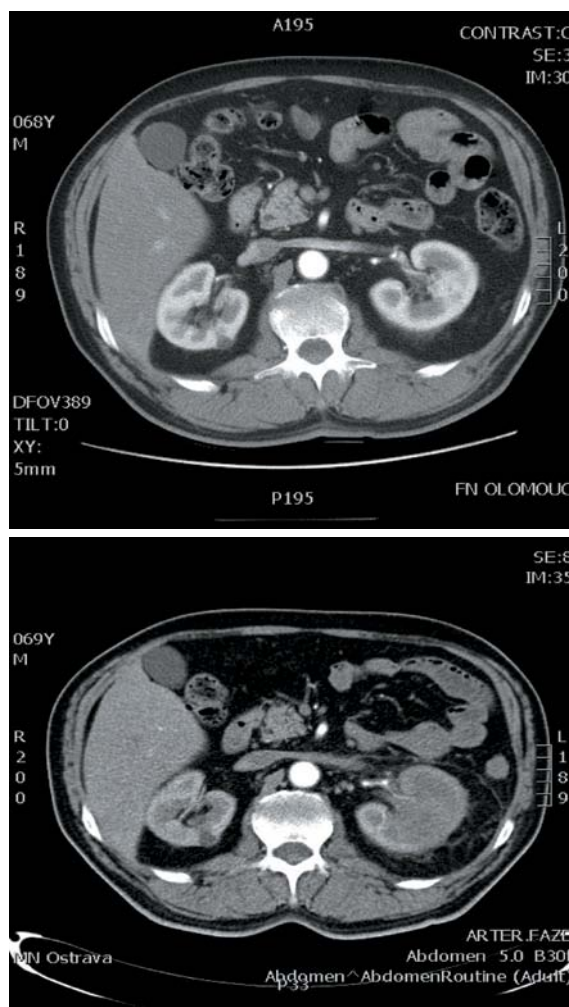
KAZUISTIKA

Šedesátidevítiletý muž podstoupil v říjnu roku 2010 roboticky asistovanou resekci tumoru dolního pólu pravé ledviny. V histologickém vyšetření se jednalo o světlebuněčný renální karcinom pT1a G1. Pacient byl již předoperačně sledován s chronickou renální insuficiencí a elevací kreatininu na 175 $\mu\text{mol/l}$, a to na podkladě diabetické nefropatie. Pooperačně se kreatinin stabilizoval mezi 200–240 $\mu\text{mol/l}$. Vzhledem k typu výkonu, histologické povaze a stadiu onemocnění byl pacient nadále pečlivě dispenzarizován pomocí zobrazovacích metod.

Půl roku po operaci byla provedena kontrolní MRI (vzhledem k azotemii), kde byl shledán nález na pravé ledvině bez známek recidivy onemocnění a levá ledvina bez patologického nálezu. V květnu 2011 následovala jediná ataka makroskopické hematurie. Byla doplněna endoskopie, ale bez známek tumoru močového měchýře. Nadále byl pacient sledován s hraniční mikroskopickou hematurií a do dispenzárního protokolu byla, kromě vyšetření horních močových cest, přidána i endoskopie. V červenci 2011 podstoupil opět MRI a v listopadu 2011 kontrolní endoskopii s negativním nálezem.

Při stabilizaci azotemie bylo v lednu 2012 provedeno kontrastní CT vyšetření s negativním nálezem na obou ledvinách. Další dispenzární kontrola po půl roce byla odložena pro zlomeninu krčku femuru (operován) a doplněno CT ledvin až v listopadu 2012.

Zde již byla radiology popsána na levé ledvině rozsáhlá infiltrace středního a dolního pólu (obr. 1), defekty v náplni kalichu, pánvičky a pelviureterál-



Obr. 1. Srovnání CT vyšetření v intervalu 8 měsíců
Fig. 1. The comparison of CT scan during 8 months

ního přechodu. Popsán byl také trombus v levé renální žíle. Z hodnocení radiologů nález na CT svědčil s největší pravděpodobností pro uroteliální karcinom. Na základě tohoto byla následně indikována nefroureterektomie vlevo.

Začátkem ledna 2013 jsme provedli otevřenou nefroureterektomii vlevo a pokus o odstranění nádorového trombu. Peroperačně byl však zjištěn pokročilý tumor, paraaortální lymfadenopatie a trombus zasahující až do vena cava inf. Vzhledem k rozsahu se ani při spolupráci s cévním chirurgem nepodařilo celý trombus odstranit.

Při histologickém vyšetření byl popsán nízcce diferencovaný high-grade uroteliální tumor prorůstající do okolní tukové tkáně i parenchymu ledviny, s metastázou do nadledviny a nádorovou trombózou. Uzliny se ukázaly jako negativní.



Obr. 2. Nádorový trombus levé renální žíly zasahující v době vyšetření do úrovně aorty

Fig. 2. Tumor thrombus limited to the left renal vein

Pooperačně je již pacient odkázán na pravidelnou dialyzační léčbu, adjuvantní chemoterapie není schopen. Během dubna 2014 nativní CT

vyšetření a prostý snímek srdce a plic prokazuje generalizaci onemocnění do plic a mediastina. Do dvou měsíců pacient na tento nádor umírá.

DISKUZE A ZÁVĚR

Nádorový trombus u karcinomu z urotelu je poměrně vzácná komplikace se špatnou prognózou. Sám trombus limituje i operační možnosti. Na rozdíl od renálního karcinomu, kde je pro nádorový trombus vyhrazeno i stadium v rámci TNM klasifikace, u karcinomu ledvinné pánvičky tato varianta není. V literatuře (tab. 1), stejně jako v našem případě, i dalších 12 pacientů z 20 umírá do několika měsíců. Vzhledem k malé četnosti výskytu onemocnění, nelze u těchto pacientů zobecnit nebo standardizovat léčebný postup. Ale při nález trombu renální žíly a při nejasném obrazu na ledvině je potřeba s touto histologickou variantou a velice agresivním onemocněním počítat.

Tab. 1. Popsané případy uroteliálního karcinomu ledvinné pánvičky s nádorovou trombózou vena cava inferior
Tab. 1. Literature cases of the transitional cell carcinoma of renal pelvis with vena cava thrombosis

Odkaz (rok)	věk/pohlaví	léčba	pooperační sledování (měsíce)
Renert a kol. (1972)	24/M	N + VCR	neudáno
Tarry a kol. (1982)	63/Ž	NU + T	remise (20)
Hartman a kol. (1983)	72/M	N + VCR	neudáno
	52/M	N + T	zemřel (3)
Jitsukawa a kol. (1985)	71/M	NU + T	neudáno
Dore a kol. (1986)	38/M	N + VCR	zemřel (6)
Geiger a kol. (1986)	73/Ž	N + VCR	remise (12)
Chang a Ma (1987)	58/Ž	NU + T	zemřela (5)
Goldfarb a kol. (1990)	81/M	N + T + CHT	remise (18)
Concepcion a kol. (1991)	65/Ž	N + T	zemřela (1)
Leo a kol. (1992)	78/M	NU + T	remise (9)
	56/Ž	NU + T	zemřela (2)
	60/Ž	biopsie	zemřela před operací
Merhej & Masri (1993)	67/Ž	N + T + CHT	nepopsáno
Vleeming a kol. (1994)	76/M	N + T	zemřel (6)
Williams a kol. (1996)	75/M	N + VCR	zemřel (10)
Oba a kol. (1997)	62/M	NU + T + CHT	zemřel (5)
Miyazato a kol. (2001)	47/M	N + VCR	zemřel (17)
Juan a kol. (2003)	50/Ž	N + VCR	zemřela (1)
	72/Ž	odmítnuta	zemřela (5)
naš případ (2013)	69/M	NU + T	zemřel (6)
Zkratky: N – nefrektomie; NU – nefroureterektomie; T – trombektomie; VCR – resekce vena cava inf.; CHT – chemoterapie			

Raritní je i rychlost onemocnění, kde v průběhu několika měsíců, přes zvyklou dispenzarizaci, dochází k progresi a úmrtí pacienta. O rychlosti růstu uroteliálního tumoru ledviny nejsou žádné přesné informace. V existujících studiích rostou tumory ledvin (ovšem bez ohledu na jejich histologii) poměrně pomalu (18). Nedostatkem těchto prací jsou mimo jiné malé soubory, zkresení, chybějící histopatologické vyšetření tumoru. Například Crispen a kol. (19) sledovali 172 nádorů ledvin u 154 pacientů. Medián velikosti tumoru a objem byl 2,0 cm (průměr 2,5 cm; interval 0,4–12,0 cm) a 4,18 ml (průměr 20,0 ml; interval 0,033–904 ml). Průměrná doba sledování byla 24 měsíců (prů-

měr 31; interval 12–156 měsíců). Za dobu sledování se nádory zvětšily průměrně o 0,285 cm (průměr 0,145 cm) a 17 ml (průměr 3 ml). Autoři také zaznamenali signifikantní vztah mezi velikostí tumoru a rychlostí růstu, když menší nádory rostly rychleji. Abou Youssif a kol. (20) sledovali celkem 44 nádorů ledviny po dobu 47,6 měsíce. Průměrný věk pacientů byl 71,8 roku a velikost tumoru 2,2 cm. Průměrnou rychlost růstu pak zaznamenali 0,21 cm/rok (interval 0,03–1,9 cm/rok) a nárůst objemu byl 2,7 ml/rok. Zhang a kol. (21) v souboru 53 pacientů, kteří před nefrektomií podstoupili několik CT vyšetření, neprokázali korelaci růstu ani s velikostí původního ložiska ani s histologickým podtypem.

LITERATURA

1. Renert WA, Rudin LJ, Casarella WJ. Renal vein thrombosis in carcinoma of the renal pelvis. *AJR* 1972; 114: 735–740.
2. Tarry WF, Morabito RA, Belis JA. Carcinosarcoma of the renal pelvis with extension into the renal vein and inferior vena cava. *J. Urol.* 1982; 128: 582–585.
3. Hartman DS, Pyatt RS, Dailey E. Transitional cell carcinoma of the kidney with invasion into the renal vein. *Urol. Rad.* 1983; 5: 83–87.
4. Jitsukawa S, Nakamura K, Nakayama M, Osawa A, Matsui K. TCC of kidney extending into renal vein and inferior vena cava. *Urology* 1985; 25: 310–312.
5. Dore B, Orget J, Villemonteix P, Aubert J. Resection de la veine cave inferieure et tumeur de la voie excretrice: Problemes diagnostiques et pronostiques. *Ann. Urol.* 1986; 20: 67–69.
6. Geiger J, Fong Q, Fay R. TCC of renal pelvis with invasion of renal vein and thrombosis of subhepatic inferior vena cava. *Urology*. 1986; 28: 52–54.
7. Chang SY, Ma CP. TCC of the kidney with extension into the inferior vena cava. *Eur. Urol.* 1987; 13: 287–288.
8. Goldfarb DA, Lorig R, Zelch M, Patrone P, Bukowski RM, Pontes JE. Right renal mass with vena caval thrombus. *J. Urol.* 1990; 143: 574–577.
9. Concepcion RS, Koch MO, McDougal WS, Stewart JR, Merrill WH. Management of primary nonrenal parenchymal malignancies with vena caval thrombus. *J. Urol.* 1991; 145: 243–247.
10. Leo ME, Petrou SP, Barrett DM. Transitional cell carcinoma of the kidney with vena caval involvement: Report of 3 cases and a review of the literature. *J. Urol.* 1992; 148: 398–400.
11. Merhej S, Masri H. Transitional tumor of the right kidney with vena cava thrombus. Report of a case. *Prog. Urol.* 1993; 3: 490–493.
12. Vleeming R, Blaauwgeers HLG, Karthaus PPM, Sobotka MR, Schaafsma HE. Pulmonary tumor and inferior vena cava tumor thrombus: rare presentation of renal TCC. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1994; 28: 419–423.
13. Williams JH, Frazier HA II, Gawith KE, Laskin WB, Christenson PJ. Transitional cell carcinoma of the kidney with tumor thrombus into the vena cava. *Urology* 1996; 48: 923–935.
14. Oba K, Suga A, Shimizu Y, Takahashi M, Hoshii Y, Naito K. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis with vena caval tumor thrombus. *Int J Urol.* 1997; 4(3): 307–310.

15. **Miyazato, Minoru, et al.** Transitional cell carcinoma of the renal pelvis forming tumor thrombus in the vena cava. *International Journal of Urology* 8.10 (2001): 575–577.
16. **Juan YS, Jang My Shen JT, Chou YH, Huang CH, Hsieh TJ.** Transitional cell carcinoma of the renal pelvis with extension into the inferior vena cava: a report of two cases. *Kaohsiung J Med Sci* 2003; 19: 362–367.
17. **Cilliers G, Naidoo A, Ackermann C, Parsons JJ, Andronikou S.** Renal vein thrombosis in transitional cell carcinoma. *Australasian Radiology* 2007; 51: B62–B63.
18. **Sowery RD, Siemens DR.** Growth characteristics of renal cortical tumors in patients managed by watchful waiting. *The Canadian journal of urology* 2004: 2407–2410.
19. **Crispen PL, et al.** Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. *Cancer*; 2009: 2844–2852.
20. **Tamer AY, et al.** Active surveillance for selected patients with renal masses. *Cancer*; 2007: 1010–1014.
21. **Jingbo Z, et al.** Distribution of Renal Tumor Growth Rates Determined by Using Serial Volumetric CT Measurements 1. *Radiology*; 2009: 137–144.

JEDNOPORTOVÁ LAPAROSKOPICKÁ (LESS-LAPARO-ENDOSCOPIC SINGLE-SITE SURGERY) NEFREKTOMIE

LESS (LAPARO-ENDOSCOPIC SINGLE-SITE SURGERY) NEPHRECTOMY

Milan Hora¹, Vitor Eret¹, Petr Stránský¹, Tomáš Üрге¹, Jiří Ferda², Ondřej Hes³

¹Urologická klinika, LF UK a FN Plzeň

²Klinika zobrazovacích metod, LF UK a FN Plzeň

³Šiklův ústav patologie, LF UK a FN Plzeň

Došlo: 11. 11. 2014

Přijato: 20. 1. 2015

Kontaktní adresa:

prof. MUDr. Milan Hora, Ph.D.

Urologická klinika LF UK a FN Plzeň

Edvarda Beneše 1128/13, 305 99 Plzeň

e-mail: horam@fnplzen.cz

Střet zájmů: žádný.

Prohlášení o podpoře:

Zpracování tohoto sdělení bylo podpořeno MZ ČR – RVO (Fakultní nemocnice Plzeň – FNPI, 00669806)

SOUHRN

Hora M. Jednoportová laparoskopická (LESS-laparo-endoscopic single-site surgery) nefrektomie.

Úvod: Video prezentuje naši techniku provádění LESS nefrektomie (NE).

Materiál: Od 8/2011 do 10/2014 jsme provedli 262 laparoskopických NE, z toho 62 LESS (23,7 %), které jsou dále hodnoceny. Celkem 26 mužů a 36 žen, 33 vlevo, 29 vpravo. Průměrné BMI 26,9±3,9 (16–33,2). Většina pomocí Quadport[®], pouze osm pomocí GelPoint[®]. Z nich 45 pro nádor, 17 pro nenádorové onemocnění. Indikace pro LESS

nebyla dána žádnými striktními kritérii, záleželo na subjektivním hodnocení proveditelnosti operujícím týmem. Operace prováděli čtyři operatři. Jednalo se zejména o neobézní pacienty s méně pokročilým nádorem.

Popis metody: Video prezentuje typický případ. Poloha na boku, transumbilikální minilaparotomie, multikanálový port (Quadport[®]). Kamera 10 mm přímohledná, jeden dvakrát zahnutý grasper, pečecí nástroj. Uvolněn dolní pól ledviny, ureter a s ním celý hilus ledviny elevovány vláknem zavedeným přes stěnu břišní. Hilus přerušen en bloc staplerem. Douvolněna ledvina a odstraněna původní minilaparotomií v sáčku (Endocatch[®]). Minilaparotomie uzavřena bez drénování.

Výsledky: U 27 LESS-NE (43,5 %) byl užit transumbilikální přístup (u posledních 19 jen takto), u zbylých pararektální incize. Přídavný port užit ve 27,4 % (17) – 2/33 (6,1 %) vlevo, 15/29 (51,7 %) vpravo. U tří z nich (4,8 %) ještě další port (= konverze na LNE). U dvou (3,2 %) provedena otevřená konverze. Průměrný čas operace byl 96,7±40,0 (28–230). U nejzkušenějšího operátora (34 výkonů) to bylo 73,4±20,0 (28–104). Hilové cévy byly přerušeny u 14 (22,6 %) separovaně pomocí uzamykatelných klipů, u 48 (77,4 %) en bloc staplerem. Dimise 5,9±4,8 (2–40) pooperační den. Komplikace dle

Clavien 3 x 2, 2 x 3b (operační revize pro lézi tenké kličky zavzaté do stehu minilaparotomie resp. krvácení z jater) a 1 x 4a (pooperační kardiopulmonální resuscitace).

Závěr: LESS NE prováděnou zkušeným laparoskopistou je relativně bezpečná a efektivní metoda nefrektomie pro benigní i maligní onemocnění u vybraných případů (BMI<33 a méně pokročilé tumory).

KLÍČOVÁ SLOVA

Nefrektomie, laparoskopie.

SUMMARY

Hora M. LESS (laparo-endoscopic single-site surgery) nephrectomy.

Introduction: The video presents our technique of LESS nephrectomy.

Material: From 8/2011 to 10/2014 we performed 262 mini-invasive nephrectomies including 62 LESS procedures (23.7 %) that are evaluated below. There were 26 men, 36 women, 33 left sided and 29 right sided. The mean BMI was 26.9 ± 3.9 (16–33.2). We used mostly Quadport® and GelPoint® in 8 cases. There were 45 tumours and 17 benign masses. We had no strict indication criteria for LESS, it depended on subjective evaluation of the feasibility of surgical team. Procedures were performed by 4 surgeons. Nonobese patients with less advanced tumours were included.

Method: This video presents a typical case. The surgery begins in a flank position using transumbilical minilaparotomy and multichannel port (Quadport®). A 10 mm 0° video camera, one pre-bent

grasper and some sealing devices were used. The lower pole of the kidney is deliberated, the ureter and hilum are identified and elevated by using a thread that is introduced through the abdominal wall. The renal hilum is divided en bloc with a stapler. The kidney is totally deliberated without any drainage.

Results: We used the transumbilical approach in 27 LESS (43.5 %) nephrectomies (the last 19 only with this procedure) and a pararectal incision in the rest. An additional port was used in 27.4 % (17) – 2/33 (6.1 %) on the left, 15/29 (51.7 %) on the right. In 3 cases of them (4.8 %), another additional port (conventional laparoscopic nephrectomy) was necessary. There were 2 conversions (3.2 %). The mean operation time (OT) was 96.7 ± 40.0 (28–230) minutes. The most experienced surgeon had mean OT 73.4 ± 20.0 (28–104). Hilar vessels were divided separately in 14 (22.6 %) cases using lockable clips, and 48 (77.4 %) cases en bloc with a stapler. The mean hospitalization time was 5.9 ± 4.8 (2–40) days. Complications according to the Clavien-Dindo classification were 3 times grade II and 2 times grade IIIb (revisions for lesion of small intestine sutured to the minilaparotomy and liver bleeding) and one grade IVa (postoperative cardiopulmonary resuscitation).

Conclusion: In selected cases (BMI<33 and less advanced tumours), LESS nephrectomy performed by an experienced laparoscopic surgeon, is a safe and effective method for benign and malignant kidney masses.

KEY WORDS

Nephrectomy, laparoscopy.

LITERATURA

1. Eret V, Schmidt M, Stránský P, et al. Laparoendoscopic single-site surgery (LESS) in urology – a new frontier in minimally invasive surgery? *Ces Urol*. 2012; 16(3): 146–156.
2. Hora M, Eret V, Stránský P, et al. Position of laparo-endoscopic single-site surgery nephrectomy in clinical practice and comparison (matched case-control study) with standard laparoscopic nephrectomy. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*. 2014; 9(3): 371–379.

Transumbilikální jednoportová
laparoskopická (LESS)
radikální nefrektomie

M. Hora a kol.
LF UK a FN Plzeň, CZ



Transumbilical LESS
radical nephrectomy

M. Hora et al.
University Hospital Plzeň, CZ



ZPRÁVA Z KONGRESU PRAGUEONCO 2015 – SEKCE KARCINOM PROSTATY

Otakar Čapoun

Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

Kontaktní adresa

MUDr. Otakar Čapoun, FEBU
Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze
Ke Karlovu 6, 128 00 Praha
e-mail: otakar.capoun@vfn.cz

Střet zájmů: žádný.

Prohlášení o podpoře: Zpracování tohoto sdělení nebylo podpořeno žádnou společností.

.....

Letošní, v pořadí již šesté, pražské mezioborové onkologické kolokvium (PragueOnco 2015) se konalo ve dnech 21.–23. ledna 2015 v přednáškových prostorách hotelu Clarion v Praze-Vysočanech. Tato akce se již tradičně zabývá všemi aspekty onkologické léčby, včetně sesterské sekce a patientského semináře. Hlavní důraz byl kladen na mezioborovou spolupráci, a proto byla také část programu vždy vyhrazena dalším specialistům, například gynekologům nebo urologům. Z urologických diagnóz byl letos diskutován karcinom prostaty (KP). V úvodní přednášce vyzdvihl prof. Tomáš Hanuš (Urologická



Obr. 1. Pohled do přednáškového sálu (zdroj: We Make Media)



Obr. 2. Předsednictvo sekce karcinom prostaty (zdroj: We Make Media)

klinika VFN, Praha) nutnost prohlubování spolupráce mezi urology a onkology s ohledem na nové možnosti nejen v systémové léčbě KP. Zmínil možnost aktivního sledování u nízkorizikového karcinomu i v poslední době stále více se uplatňující multimodální přístup v léčbě vysoko-rizikového lokalizovaného nebo lokálně pokročilého nádoru. Nastínil také nové možnosti léčby u kastroresistentního KP (CRPC), včetně nových hormonálních preparátů, a nutnost definice nových prediktivních faktorů. Primář Jozef Kubinyi (Ústav nukleární medicíny VFN, Praha) se věnoval novinkám v diagnostice a léčbě kostních metastáz pomocí radionuklidů. Nejčastěji užívané radiofarmakum pro PET/CT u KP je v současnosti 18F-fluoromethylcholin, jehož senzitivita pro detekci primárního tumoru, resp. metastáz karcinomu dosahuje 100 %, resp. 65 %. Prezentoval také výsledky souboru 87 vyšetření z vlastního pracoviště. Při hodnotě PSA 0,2–0,99 ng/ml byl pozitivní nález celkem u 7 z 12 pacientů (58 %), zatímco při PSA 3,0–4,9 ng/ml byl pozitivní nález u 70 % vyšetření. Využití 18F-fluorodeoxyglukózy (18F-FDG) má v diagnostice KP význam spíše u nízké diferencované karcinomy a pozitivita 18F-FDG znamená horší prognózu. Mezi nejslibnější nádorově specifická radiofarmaka patří gadolinium značený prostatický membránový antigen (68Ga-

-PSMA), jehož spojení s terapeutickými radiofarmaky předznamenává nový směr nukleární medicíny, tzv. theranostiku. Na tuto přednášku navázal primář Aleš Chodacki (Oddělení nukleární medicíny, Krajská zdravotní a.s., Chomutov) a prezentoval zkušenosti s podáváním nejnovějšího alfažářiče, 223Radium dichloridu (alpharadin). Tento preparát má proti klasickým beta-žářičům hlavní výhodu v krátkém doletu částice ve tkáni, který činí méně než 100 μm (2–10 buněk). Je podáván v šesti injekcích ve čtyřtýdenních intervalech v dávce 50 kBq/kg tělesné hmotnosti. Přípravek je určen k léčbě pacientů s CRPC a symptomatickými kostními metastázami. Vylučovacím kritériem je přítomnost viscerálních metastáz nebo lymfadenopatie větší než 3 cm. Podání alpharadinu indikuje onkolog specializovaného centra (KOC) ve spolupráci s urologem a lékařem odbornosti nukleární medicíny, aplikace probíhá na oddělení nukleární medicíny. Před zahájením léčby je provedena scintigrafie skeletu (ne později než 8 týdnů předem) a CT trupu (ne později než 4 týdny). Do týdne před zahájením léčby a před následným podáním je nutné znát výsledky krevního obrazu. Primář Chodacki je také jedním z hlavních investigátorů studie ALSYM-PCA s více než 276 aplikacemi, které byly provedeny na jeho pracovišti. U pacientů se symptomatickým

CRPC progredujícím po léčbě docetaxelem nebo nevhodných k docetaxelu, bylo ve studii ALSYMPCA prokázáno prodloužení celkového přežití proti placebu (14,9 vs. 11,3 měsíců; $p < 0,001$), snížení rizika vzniku symptomatické kostní příhody, prodloužení doby do první příhody a snížení rizika paliativní radioterapie nebo míšní komprese. MUDr. Otakar Čapoun (Urologická klinika VFN, Praha) pokračoval sdělením na téma nových možností léčby KP progredujícím po docetaxelu. Zmínil výsledky u studií s cabazitaxelem (TROPIC), abirateronem (COU-AA-301) a enzalutamidem (AFFIRM) včetně analýzy podskupin, u kterých byly tyto preparáty jen omezeně účinné. U nových hormonálních preparátů byla hodnocena splice-varianta androgenního receptoru (AR-V7), jejíž přítomnost v cirkulujících nádorových buňkách byla spojena s horší odpovědí na léčbu. Jsou k dispozici také data o relativně dobré účinnosti cabazitaxelu u pacientů progredujících po docetaxelu a abirateronu. Doporučení k sekvenční léčbě nejsou zatím jasná, rozhoduje celkový stav a preference pacienta, odpověď na předchozí léčbu a dostupnost jednotlivých preparátů. V přednáškovém bloku pokračoval primář Jan Dvořák (Radioterapeutická a onkologická klinika FNKV, Praha) s nelehkým úkolem prezentace léčby oligometastatic-

kého KP. Zmínil analogii s karcinomem plic, prsu nebo tlustého střeva s prodloužením přežití při využití kurativní léčby u limitovaného počtu metastáz (méně než 3–5 ložisek). Nejnovější studie popisují jiný genetický profil nádorové tkáně limitovaného a mnohočetného metastatického postižení u KP. Hlavní modalita léčby oligometastatického onemocnění jsou stereotaktická radioterapie nebo chirurgická léčba. Mezi nejpresnější diagnostické metody v těchto případech patří celotělová magnetická rezonance nebo cholinové PET/CT. V současnosti probíhají randomizované studie, které budou hodnotit aktivní přístup v léčbě metastáz u KP (např. STOMP). Prezentoval také kazuistiku pacienta s šestiletou anamnézou solitární metastázy KP v žeburu a v mozečku. Sekci uzavřeli dr. Ivan Kolombo (Nemocnice Na Homolce, Praha) a dr. Štěpán Veselý (Urologická klinika FN Motol, Praha) s kazuistikami pacientů s KP, které byly diskutovány panelem expertů. V rámci kongresu se také uskutečnila dvě setkání u kulatých stolů – v ranních hodinách proběhla diskuze na téma „Proč se liší šance nemocných s pokročilým KP?“ společnosti Sanofi a po skončení hlavního programu další diskuze na téma „Kvalita života pacientů s metastatickým CRPC“ společnosti Janssen.

ZIMNÍ UROLOGICKÉ SYMPOZIUM VE ŠPINDLEROVĚ MLÝNĚ

Klára Havlová, Marcela Čechová, Kateřina Dušková

Urologická klinika FN Motol, Praha

Kontaktní adresa:

MUDr. Klára Havlová
Urologická klinika FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
e-mail: nasti@seznam.cz

Střet zájmů: žádný.

Prohlášení o podpoře:

Zpracování tohoto sdělení nebylo podpořeno žádnou společností.

Ilustrační foto:

Congress Prague, s.r.o., organizátor sympozia

.....

Ve dnech 11. až 15. ledna 2015 se ve Špindlerově Mlýně konalo tradiční, tentokrát již 12. Zimní urologické sympozium. Letošní ročník nalákal svým bohatým programem 159 lékařů a 38 sester z českých i slovenských urologických pracovišť. Díky podpoře České urologické společnosti se akce mohli zúčastnit rezidenti a většina z nich se také aktivně podílela na odborném programu. Rezidenti dostali prostor při prezentaci doporučených postupů Evropské urologické společnosti a kazuistik z praxe.

Účastníci nepochybně uvítali možnost rozšíření praktických obzorů. Ve spolupráci s European School of Urology (ESU) bylo zajištěno vybavení a modely pro Hands-on-training session. Byly k dispozici laparoskopické trenažéry, na kterých si zájemci mohli pod dohledem zkušeného lektora vyzkoušet základní laparoskopické techniky. Je nut-



Doc. Prausová



Dr. Hořejší – rezident

né také vyzdvihnout dobrý časový harmonogram, který maximalizoval účast na přednáškách.

Symposium v tomto roce zahajovala andrologická sekce. V jejím úvodu rezidenti shrnuli doporučené postupy Evropské urologické společnosti pro erektilní dysfunkci a priapismus. Následovaly vyzvané přednášky domácích i zahraničních odborníků. Pozvání přijal například

uznávaný andrologický specialista prof. Breza, který účastníky seznámil s historií i současnou praxí v léčbě erektilní dysfunkce. Doc. Fillo z bratislavské Univerzitní nemocnice vystoupil s komplexním pojednáním o hypogonadizmu. Nechyběly ani příspěvky týkající se posledních novinek andrologické operační léčby a využití rázové vlny v terapii erektilní dysfunkce. Program



Dr. Rejchrt – rezident



Dr. Tolinger – rezident



Panel expertů – sekce infekce, litiáza, dětská urologie



Panel expertů – dysfunkce dolních močových cest



Prof. Babjuk



Prof. Švihra

sekte uzavřely kazuistiky následované bohatou panelovou diskuzí.

Problematické karcinomu prostaty bylo vyhrazeno celé pondělí. V dopolední části, zaměřené na lokalizované onemocnění, zazněly přednášky na často kontroverzní témata, která oborem rezonují. „*Kterým pacientům vyšetřovat PSA?*“, „*Jaký léčebný přístup zvolit?*“ či „*Která operační technika je pro pacienta nejvhodnější?*“. Tyto zásadní otázky nemohou v současnosti na onkourologickém kongresu chybět a Špindlerův Mlýn v tomto nebyl výjimkou. Tématem odpoledních vystoupení byl metastazující a kastrozně rezistentní karcinom prostaty. Součástí bylo hned několik divácky velmi atraktivních videozáznamů z operačních výkonů.

Úterní dopolední sekce věnovaná dysfunkcím dolních močových cest byla přehledně rozdělena na jednotlivé podobory – stresová inkontinence, neurogenní dysfunkce dolních močových cest a chronická pánevní bolest. Každý oddíl byl zahájen shrnutím doporučených postupů a kazuistikami z praxe, kterých se zhostili vystupující rezidenti. Z vyzvaných přednášejících je třeba zmínit zejména prof. Švihru, který se s posluchači podělil o dlouholeté zkušenosti s léčbou pomocí sakrální neurostimulace. Tematický úsek byl zakončen záznamy terapeutických zákroků, které se tradičně těšily zájmu publika – např. implantace ATOMS (doc. Zachoval) nebo perkutánní neurostimulace (Dr. Rejchrt). Odpoledne již patřilo nádorům ledvin. Doc. Prausová uvedla účastníky do problematiky léčby metastatického karcinomu,

denní program byl završen záznamy z laparoskopických resekcí.

Středeční vystoupení byla koncipována velmi různorodě, zařazeny byly příspěvky věnované infekcím, litiáze nebo dětské urologii. I přes limitovaný časový prostor se jich všichni přednášející chopili se ctí a zaměřili se především na současné trendy. Ani zde nechyběly pro praxi přínosné kazuistiky a divácky atraktivní videa, tentokrát z perkutánních extrakcí konkrementů. V odpolední sekci byla podrobně diskutována vzácnější onemocnění, zejména nádory varlat a penisu.

Závěrečný den sympozia byl věnován nádorům močového měchýře. S příspěvkem vystoupil zejména prof. Babjuk, který vyzdvihl význam správného provedení transuretrální resekce jako základního kroku k úspěšné léčbě. Diskutována byla i následná intravezikální léčba. MUDr. Katolická nastínila možnosti systémové léčby u pokročilého i metastatického onemocnění.

Neodmyslitelnou součástí každého Zimního urologického sympozia je i odborná sesterská sekce. V rámci dvou odpoledních bloků zazněla témata napříč urologickými podobory. Celistvý pohled na diskutovanou problematiku zajistilo i rovnoměrné zastoupení lékařů a sester mezi přednášejícími. Velká pozornost byla věnována správnému provedení a technikám katetrizace močového měchýře.

Letošní ročník Zimního sympozia byl velice úspěšný a doufejme, že za dva roky bude účast stejně tak hojná a odborný program pestrý jako tento rok. Těšíme se za dva roky.

DNE 22. LEDNA 2015 NÁS VE VĚKU 74 LET NÁHLE OPUSTIL doc. MUDr. MIROSLAV HANUŠ, CSc.



Docent Hanuš byl původně vystudovaný pedagog se specializací čeština a tělocvik. Svoji medicínskou kariéru posléze začínal jako chirurg a urolog v nemocnici na Kladně a od roku 1976 na tehdy nové Urologické klinice v Praze u prof. MUDr. Eduarda Hradce, DrSc., zakladatele moderní české urologie. Jako asistent tehdejšího Institutu pro další vzdělávání lékařů a farmaceutů (ILF) vlastně pokračoval v pedagogické činnosti, tentokrát postgraduální. Byl členem Americké akademie věd, Světové a Evropské urologické společnosti, Evropské organizace pro výzkum a léčbu rakoviny a České urologické společnosti. Výsledky své odborné činnosti přednášel v USA, Japonsku, Austrálii, Indonésii, na Thaj-wanu a prakticky ve všech zemích Evropy. V roce 1989 měl velkou zásluhu o uspořádání meetingu EORTC v Praze. Meeting tehdy poprvé hostila postkomunistická země.

V roce 1990 byl po úspěšném konkurzu jmenován přednostou Urologické kliniky 1. LF UK v Praze a vedoucím katedry urologie ILF. Hned v následujícím roce ale z kliniky odešel a začal systematicky budovat ambulantní Urocentrum v Praze. V roce 1992 založil Sdružení ambulantních urologů (SAU) a stal se jeho prvním a dosud posledním předsedou. SAU se záhy stalo legitimním reprezentantem ambulantních urologů a významnou silou v urologické obci. V roce 2001 založil Českou společnost pro zdraví seniorů (ČSZS) a měl, jako předseda českého organizačního výboru, významný podíl na uspořádání IV. světového kongresu ISSAM na téma Aging male v Praze v roce 2004. Poctou české medicíny byla tehdy afiliace ČSZS za řádného člena ISSAM.

V listopadu 2008 byl docent Hanuš zvolen prezidentem České urologické společnosti ČLS JEP na funkční období 2008–2011. Vedle praktické urologie se věnoval aplikovanému výzkumu, především v oblasti urologické onkologie. Pražské Urocentrum bylo zapojené do diagnostických a farmakologických studií v národním i mezinárodním měřítku. Od roku 1992 působil docent Hanuš řadu let jako jeden ze spoluorganizátorů Onkourologických sympozií, která se posléze stala významným odborným fórem setkávání urologů a onkologů. Byl konzultujícím urologem Amerického velvyslanectví, nějakou dobu soudním znalcem pro obor urologie a v poslední době také revizním lékařem na ústředí Všeobecné zdravotní pojišťovny. V roce 2014 ho poctila Česká onkologická společnost udělením ceny za nejlepší práci uveřejněnou v Klinické onkologii, v roce 2013 v kategorii Přehled.

V roce 2010 bylo docentu Hanušovi u příležitosti jeho sedmdesátin uděleno čestné členství Slovenské urologické společnosti. Za celoživotní přínos české urologii mu bylo v roce 2011 uděleno také čestné členství České urologické společnosti ČLS JEP a stal se laureátem ceny profesora Eduarda Hradce. Do posledních dnů života byl aktivní jak v publikační, tak přednáškové činnosti.

V osobě Miroslava Hanuše ztrácí česká urologická obec nejenom špičkového urologa, ale i cílevědomého člověka pevných zásad, pracovitého kolegu a milého přítele.

Čest jeho památce!

Ivan Kawaciuk, Michaela Matoušková



61. výroční konference České urologické společnosti ČLS JEP

21.–23. 10. 2015

Clarion Congress hotel Olomouc

Uzávěrka pro příjem abstrakt 30. 6. 2015

Aktuální informace, přihlášky on-line na
www.hanzo.cz/cus

Vážené kolegyně, vážení kolegové, vážené dámy a pánové,

je pro mě velkou ctí, že vás mohu jménem organizátorů pozvat k účasti na 61. výroční konferenci naší odborné urologické společnosti do Olomouce.

Naším cílem je pokračovat v každoroční tradici setkávání urologů, které významně obohacuje naše znalosti v rámci vědeckého programu, ale umožňuje i neformální diskuzi v kuloárech a navazování osobních kontaktů a nových přátelství.

Připravujeme pro vás kvalitní vědecký program členěný do odborných sekcí, satelitních sympozií, živé přenosy z operačních sálů a tradiční kurz Evropské školy urologie.

Olomouc svou geografickou polohou ve středu Moravy je poměrně snadno dosažitelnou destinací. Ačkoliv město Olomouc má bohatou historickou minulost, je zde řada významných, pečlivě udržovaných historických památek, osloví mnohé z vás svým mládistvým duchem jako typické univerzitní město. Je zde druhá nejstarší univerzita v ČR, Univerzita Palackého, která má 25 000 studentů.

Urologická klinika FN a LF UP Olomouc oslavila v minulém roce své 50. výročí založení a tato sebevědomá dáma v nejlepších letech se ráda stane vaší průvodkyní a hostitelkou během výroční konference.

Důvodů, proč navštívit naše krásné město je tedy hodně. Budeme se na vás těšit a věříme, že rádi přijmete naše pozvání k účasti na konferenci.

Těm, kteří do Olomouce na konferenci přijedou, přeji příjemné zážitky ze všech odborných i společenských akcí.

Srdečně zve

doc. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.
přednosta urologické kliniky LF UP a FN Olomouc

Poplatky sjezdu	Časná registrace s platbou do 30. 6. 2015	Řádná registrace s platbou od 1. 7. 2015
Člen ČUS, SUS	1 200 Kč	1 600 Kč
Nečlen ČUS, SUS	1 600 Kč	1 800 Kč
Člen ČUS, SUS ve specializační přípravě	800 Kč	1 000 Kč
Zdravotní sestra, SZP	800 Kč	1 000 Kč
Důchodce	800 Kč	1 000 Kč
Čestný člen ČUS, Výbor ČUS, RK ČUS	0 Kč	0 Kč

Vzdělávací akce je pořádána dle Stávovského předpisu ČLK č.16.

Vzdělávací akce je pořádána podle vyhlášky MZČR č. 4/2010 Sb., kterou se stanoví kreditní systém pro vydání osvědčení k výkonu zdravotnického povolání bez přímého vedení nebo odborného dohledu zdravotnických pracovníků, ve znění vyhlášky č. 321/2008 Sb.



Organizační zajištění
HANZO Production, spol. s r.o.
Malé náměstí 110
500 03 Hradec Králové

MANAŽER AKCE
Bc. Lucie Šafránková
Tel/fax: +420 493 814 037
Mobil: +420 739 433 626
E-mail: safrankova@hanzo.cz

POMÁHÁ UDRŽET mCRPC POD ZÁMKEM



Prodlužte chvíle pohody zkrocením mCRPC*

XTANDI je cílená léčba metastatického kastraně rezistentního karcinomu prostaty (mCRPC) pacientů léčených docetaxelem s jednoduchým a pohodlným dávkováním. Přímou inhibicí signálních drah androgenních receptorů s **XTANDI** umožníte svým pacientům mít hodnotný a delší život. Uchopte léčbu mCRPC zcela novým způsobem.¹⁻⁵



Zkrácená informace o léčivém přípravku XTANDI: **Název:** Xtandi 40 mg měkké tobolky. **Složení léčivého přípravku:** enzalutamid 40mg. **Indikace:** Léčba dospělých mužů s metastatickým kastraně rezistentním karcinomem prostaty, u jejichž onemocnění došlo k progresi při nebo po léčbě docetaxelem. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 160 mg (čtyři 40 mg tobolky) jako jedna perorální dávka. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Ženy, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět. **Zvláštní upozornění:** Při zahájení léčby má být stanoven přehled současně podávaných léčivých přípravků, protože enzalutamid je silný induktor enzymů. Je třeba se vyhnout současnému podávání warfarinu a antikoagulantů kumarinového typu nebo provádět monitoraci INR. Opatrnosti je třeba při podávání přípravku Xtandi pacientům s anamnézou epileptických záchvatů nebo jiných predispozičních faktorů nebo

kteří současně užívají léčivé přípravky, jež snižují práh vzniku epileptických záchvatů. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a Xtandi se nedoporučuje podávat u pacientů se závažnou poruchou jater (Child-Pugh třídy C). Ze studie AFFIRM byli vyloučeni pacienti se závažnými kardiovaskulárními chorobami (infarkt myokardu v posledních 6 měsících, nestabilní angina pectoris, srdeční selhání NYHA III a IV). **Interakce:** Doporučuje se vyhnout nebo podávat s opatrností silné inhibitory nebo induktory CYP2C8 nebo snížit dávku enzalutamidu na 80 mg. Enzalutamid je silný induktor enzymů a při současném užívání přípravků, které jsou substráty CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1, by měla být hodnocena případná ztráta farmakologických účinků během prvního měsíce léčby a měla by být zvážena úprava dávky. Léčivé přípravky s úzkým terapeutickým rozpětím, které jsou substráty pro P-gp, podávat s opatrností nebo upravit dávku. **Účinky**

na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Enzalutamid může mít středně závažný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti, u kterých se vyskytly epileptické záchvaty nebo jiné predisponující faktory, by měli být poučeni o riziku. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: návaly horka a bolest hlavy, časté: neutropenie, zrakové halucinace, úzkost, kognitivní porucha, poruchy paměti, hypertenze, suchá kůže, svědění. K epileptickému záchvatu došlo ve studii AFFIRM u 0,8% pacientů. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/13/846/001. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. Doba použitelnosti 2 roky. **Poslední revize textu:** 06/2013. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění nebyla stanovena. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku dostupné na www.ema.europa.eu

nebo na adrese Astellas Pharma s.r.o., Meteor Centre Office Park, Sokolovská 100/94, 186 00 Praha 8, ČR.

*Xtandi snižuje riziko úmrtí o 37 % oproti placebu a zlepšuje HRQoL.^{1,4,5}

Reference: 1. SPC přípravku XTANDI. 2. Tran C et al. *Science* 2009; 324(5928): 787–790. 3. Hu R et al. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2010; 5(5): 753–764. 4. Scher H et al. *N Engl J Med* 2012; 367(13): 1187–1197. 5. Miller K et al. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 6; abstr 17).