

Česká Urologie

CZECH UROLOGY

2015 | ročník/volume 19 | číslo/number 2 | červen | 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 žlutá (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 kombinacemi 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 žlutá (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, zvětšení a/nebo bolestivost prsů, 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

EDITORIAL**Editorial**

Marek Babjuk 101

VIDEO**Laparoskopická resekce tumorů ledviny**

Milan Hora, Viktor Eret, Petr Stránský, Tomáš Ůrge, Tomáš Pitra, Kristýna Kalusová, Jiří Ferda, Ondřej Hes 103

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY**Nové trendy v léčbě renálního angiomyolipomu**

Tomáš Ůrge, Tomáš Pitra, Zdeněk Chudáček, Jiří Baxa, Petr Stránský, Viktor Eret, Ondřej Hes, Milan Hora 106

Ischemie ledviny při resekcích ledvin a možnosti jejího ovlivnění

Petr Stránský, Milan Hora, Jan Hrbáček, Viktor Eret, Tomáš Ůrge, Renáta Peteříková 118

Fyzioterapie v léčbě inkontinence moči u žen

Jan Krhut, Romana Holaňová, Marcel Gärtner, David Míka 131

ORIGINÁLNÍ PRÁCE**Krátkodobé onkologické výsledky po radikální prostatektomii s rozšířenou pánevní lymfadenektomií a s nálezem uzlinových metastáz.****Lze pomýšlet na úspěch bez systémové léčby?**

Michal Staník, Jan Doležal, Ivo Čapák, Daniel Macík, Jiří Jarkovský, Eva Lžičarová, Marcela Vagundová, Martin Šustr, David Miklánek 137

Léčba de novo urgentního syndromu po TOT implantaci

Barbora Novotná, Jaroslav Ženíšek, Miloš Fiala 145

KAZUISTIKY**Liposarkom a ganglioneurom jako primární nádory retroperitonea**

Miroslav Hruška, Petr Klézl, Petr Nencka, Jiří Klečka, Ivan Kolombo, Tomáš Jirásek, Kujal Petr, Robert Grill 149

Asynchronní bilaterální seminom na podkladě intratubulární germinální neoplazie – neklasifikovatelný typ

Jakub Musil, Daniel Bulíř, Jan Jandajsek 157

Tumor glans penis jako klinická manifestace plazmablastického lymfomu

Daniel Bulíř, Jan Jandajsek, Vojtěch Lásk, Lukáš Wagenknecht, Jakub Musil 163

INFORMACE**30. výroční konference EAU v Madridu**

Jan Šarapatka 168

EDITORIAL**Editorial**

Marek Babjuk 101

VIDEO**Laparoscopic resection of kidney tumours**

Milan Hora, Viktor Eret, Petr Stránský, Tomáš Ůrge, Tomáš Pitra, Kristýna Kalusová, Jiří Ferda, Ondřej Hes 103

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY**New trends in renal angiomyolipomas therapy**

Tomáš Ůrge, Tomáš Pitra, Zdeněk Chudáček, Jiří Baxa, Petr Stránský, Viktor Eret, Ondřej Hes, Milan Hora 106

Renal Ischemia in Partial Nephrectomy and Options for Its Influence

Petr Stránský, Milan Hora, Jan Hrbáček, Viktor Eret, Tomáš Ůrge, Renáta Peteříková 118

Physiotherapy in treating urinary incontinence in women

Jan Krhut, Romana Hlaňová, Marcel Gärtner, David Míka 131

ORIGINAL ARTICLE**Radical prostatectomy with extended pelvic lymph node dissection:
short-term oncological outcomes in patients with nodal metastases.****Is cure possible without systemic treatment?**

Michal Staník, Jan Doležal, Ivo Čapák, Daniel Macík, Jiří Jarkovský, Eva Lžičarová, Marcela Vagundová, Martin Šustr, David Miklánek 137

De novo urgency treatment of women after TOT procedure

Barbora Novotná, Jaroslav Ženíšek, Miloš Fiala 145

CASE REPORT**Liposarcoma and ganglioneuroma as primary retroperitoneal tumours**

Miroslav Hruška, Petr Klézl, Petr Nencka, Jiří Klečka, Ivan Kolombo, Tomáš Jirásek, Kujal Petr, Robert Grill 149

Asynchronous bilateral seminoma based on intratubular germ cell neoplasia unclassified type

Jakub Musil, Daniel Bulíř, Jan Janděsek 157

Tumor glans as a clinical manifestation of plasmablastic lymphoma

Daniel Bulíř, Jan Janděsek, Vojtěch Lásk, Lukáš Wagenknecht, Jakub Musil 163

INFORMATION**30th Annual EAU conference in Madrid**

Jan Šarapatka 168

Poznejte rozdíl



HYDROFILNÍ KATÉTR

Minimalizuje riziko infekce

- **modrý aplikační proužek** pro zachování sterility katétru
- sáček se **sterilní vodou** k aktivaci hydrofilní vrstvy
- **lepicí plocha** k zavěšení obalu katétru
- varianty **Nelaton** a **Tiemann**



Pro více informací můžete kontaktovat **bezplatnou informační StomaLinku®** ConvaTec nebo navštívit naše **webové stránky** www.convatec.cz.

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

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

doc. MUDr. Richard Fiala, CSc., FEBU, FRCS / 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 Nyirady 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. / Urologie, Landesklinikum Korneuburg, 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 Mgr. Zdeňka Bartákovu, 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: 30. 6. 2015



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Určeno odborné veřejnosti. Zasláné příspěvky se nevracejí. Nakladatel získá publikaci příspěvku výlučně 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.

EDITORIAL

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

dovoluji mi využít úvodníku tohoto čísla České urologie ke krátké úvaze o budoucnosti našeho oboru, a také o rizicích i perspektivách, které nám současná doba přináší. Urologie je sice obor přesně orgánově vymezený, jeho náplň však poměrně těsně přiléhá k řadě větších oborů, jako je onkologie, gynekologie a obecná chirurgie, což s sebou nese celou řadu nebezpečí.

Podíváme-li se na vývoj urologie za posledních 25 let, musíme konstatovat, že jsme zaznamenali celou řadu ztrát. Léčba stresové inkontinence přešla zcela absurdně z velké části do rukou gynekologů, což v některých případech a ještě absurdněji platí i o inkontinenci urgentní. Díky novým systémovým léčbám pokročilých forem nádorů varlat, ledvin a v poslední době i prostaty přešla péče o tyto pacienty do značné míry do portfolia klinických onkologů. Nadledviny jsou často operovány obecnými chirurgy, někdy je zpochybňována role urologů v oblasti andrologie a jistě by nás napadly i další příklady.

Byť to někomu může v tuto chvíli připadat jako utopie, umím si představit ještě katastrofictější scénář:

- Rozvoj méně invazivních metod léčby lokalizovaného karcinomu prostaty může zpochybnit roli urologů v této oblasti a naopak přinést širší pole pro radiační onkology nebo dokonce radiology. Proč by nakonec nemohl radiolog se zkušenostmi v sonografii provádět i biopsie prostaty? – příklady pro to již existují.
- Příchod nových modalit systémové léčby dále upozadí roli urologů nejen u pokročilých forem urologických nádorů, ale časem i u stadií časnějších.
- Rozvoj moderních operačních technologií převede urologickou operativu k odborníkům, kteří budou mít tyto technologie k dispozici. Náznakem takového trendu byl vstup robotiky a vznik společnosti „robotické chirurgie“. Od toho mohl teoreticky být již jen krok ke vzniku „univerzálního robotického operátora“, který bude provádět urologické výkony mimo strukturu urologické péče. Z tohoto pohledu představuje již samotný vznik robotických center mimo urologická oddělení zásadní nebezpečí pro náš obor.
- Medikamentózní léčba BHP přejde do rukou praktických lékařů, uroinfekce včetně zánětů ledvin budou léčit internisté atd.

Aktuální riziko, že se tento scénář v dohledné době a v plném rozsahu naplní, je poměrně nízké, k určitému drolení zvláště okrajových součástí oboru ale plíživě dochází stále.

Je samozřejmě nezbytné pečlivě analyzovat příčiny, které vedly ke dřívějším ztrátám. Krátce řečeno je lze vidět v nedostatečné strukturální připravenosti oboru, ve ztrátě zájmu o některé oblasti ze strany urologů, nedostatečné předvídavosti vedení urologické společnosti, respektive v „šikovních tazích“ některých jiných oborů.

Jak tedy zajistit našemu oboru prosperitu a potenciální ztráty do budoucna minimalizovat?

- Jasně definovat stávající rozsah a náplň oboru. Toto, věřím, že jsme jasně udělali v rámci koncepce oboru urologie, která je dostupná na webových stránkách společnosti.
- Systematicky dbát na to, aby byl obor schopen poskytovat vysoce kvalitní péči v celém svém rozsahu:
 - celoživotní edukací zajistit dostatečné plošné znalosti o nových trendech v oboru u všech urologů; dbát i na udržování praktických dovedností (sem patří např. laparoskopické kurzy a praktické nácviky na treňažerech, kurzy praktické andrologie apod.),
 - kvalitním, dostupným, ale i průchodným systémem specializačního (předatestačního) vzdělávání zajistit dostatečný přísun nových kvalitních odborníků,

- adekvátně hustou sítí kvalitně personálně i technicky vybavených urologických pracovišť (ambulantních i nemocničních) zajistit dostupnost péče ve všech oblastech republiky,
- efektivní a korektní spolupráci mezi nemocniční a ambulantní složkou zajistit dobré fungování sítě.
- Stimulovat zájem o oblasti oboru, které nejsou v dané době zcela atraktivní.
- Podpora vstupu nových technologií, podpora dovednosti urologů v jejich využívání.
- Specifikace oblastí (stadií onemocnění, operačních výkonů atd.), které jsou klíčové pro další fungování oboru. V těchto oblastech monitorovat data o výsledcích pro budoucí argumentační strategii, dbát o vstup nových postupů a technologií, pečovat o PR aktivity.
- Vytvořit podmínky pro udržení „okrajových“ oblastí oboru, k čemuž bude mnohdy nutno zajistit přístup k novým modalitám léčby. Předpokládá to vytvořit:
 - edukační předpoklady (např. certifikovaný kurz v onkourologii, který by měl zajistit přístup oboru k některým novým modalitám léčby, aniž by zužoval rozsah základního oboru – jeho realizace bude postupně zahájena v horizontu týdnů),
 - strukturu, která z pohledu plátců a řídících orgánů umožní vstup nových a drahých modalit léčby a nových technologií.
- Věnovat maximální úsilí k dosažení adekvátních úhrad urologických výkonů. Jednoduše řečeno, výkony, které jsou hrazeny špatně nebo vůbec, mohou být těžko rutinně prováděny. Tento bod mohou urologové naplňovat jen nepřímo, přesto lze dosáhnout systematickým jednáním a tlakem určitých výsledků např. v podmínkách DRG (což se u některých výkonů v letošním roce podařilo).
- Podporovat celospolečenský význam a vnější tvář oboru. To dle mého soudu vyžaduje:
 - podporovat ambice mladých urologů a vznik nové urologické „elity“. Nemyslím tím elitářství, ale vznik nových přirozených lídrů. Byť to dnes opět již není příliš populární a náš svět opět směřuje spíše k průměrnosti, o vnější tváři a významu oboru bude rozhodovat, kolik budeme mít veřejně známých profesorů, kolik urologů bude zastávat významná postavení ve vedení nemocnic a fakult, respektive kolik urologů bude zastávat významné regionální i celostátní pozice,
 - aktivně dbát o PR oboru.

Je jednoznačnou povinností lídrů současné urologie (výboru společnosti, vedení SAU, primářů a přednostů) udělat všechna potřebná opatření v rámci svých možností a kompetencí, která našemu oboru zajistí stabilitu a prosperitu. Ještě důležitější pro konečný úspěch bude ale celkový stav urologické komunity – tedy znalosti, schopnosti, dovednosti a aktivita vás všech.

Mým cílem při psaní tohoto článku rozhodně nebylo vytvářet „defetistické“ nálady. Považuji ale za svoji povinnost snažit se o pohled, který bude adekvátně kritický a který bude směřovat o několik kroků dopředu. Jsem hluboce přesvědčen, že pohled do budoucnosti české urologie je pozitivní. Věřím, že stávající výbor svou aktivní politikou začal řadu z výše zmíněných bodů naplňovat. Bude se pochopitelně jednat o dlouhodobý proces, ale aktivita a ambice mladší generace, které jsem zaznamenal v poslední době, mne naplňují optimismem.

Těším se na setkání na Výroční konferenci v Olomouci a všem přeji krásné prožití léta.

Váš Marek Babjuk

LAPAROSKOPICKÁ RESEKCE TUMORŮ LEDVINY

LAPAROSCOPIC RESECTION OF KIDNEY TUMOURS

Milan Hora¹, Viktor Eret¹, Petr Stránský¹, Tomáš Üрге¹, Tomáš Pitra¹, Kristýna Kalusová¹,
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: 4. 5. 2015

Přijato: 8. 5. 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:

Podpořeno MZ ČR – RVO (Fakultní nemocnice Plzeň – FNPI, 00669806)

SOUHRN

Hora M, Eret V, Stránský P, Üрге T, Pitra T, Kalusová K, Ferda J, Hes O. Laparoskopická resekce tumorů ledviny.

Úvod: Video prezentuje naši současnou standardní/nejčastější techniku provádění laparoskopické resekce (LR) tumoru ledviny (TL).

Materiál: Od 8/2004 do 4/2015 jsme provedli 274 LR. Během let se metodika neustále vyvíjela se zručností operatérů a s využitím nových technických doplňků. Ruku v ruce s tím se rozšiřovalo i spektrum TL ošetřitelných laparoskopicky. Postupně se přidávaly nádory s vyšším RENAL nefrometrickým skórem (větší, centrálněji uložené, lokalizace i dorzálně a i na horním pólu, v kontaktu s cévami). Díky většímu rozsahu laparoskopicky ošetřitelných TL a také díky časnější diagnostice a posunu nově zachycených TL do nižších stadií se každoročně zvyšuje podíl TL ošetřených LR. V roce 2014 to bylo 31,9% chirurgicky ošetřených TL. V absolutních číslech 48 výkonů za rok.

Výsledky – popis metody: Standardní je poloha na boku, přístup transperitoneální ze čtyř portů (10, 2 × 5 a 12 mm). Vpravo někdy pro elevaci jater grasperem je užít další port 5 mm. Je otevřeno zadní peritoneum a Gerotova fascie. Je ožejměn tumor a verifikován sonograficky laparoskopickou sondou (mj. určujeme ohraničení spodiny oproti parenchymu či sinu ledviny). Je-li tumor verifikován, jsou rozpreparovány hilové cévy. Krátkou laparoskopickou endosvorkou je klampována renální tepna či všechny její větve, či výjimečněji selektivně větev tepny zásobující tumor. Jde-li tumor do hloubky sinu, klampujeme i měkkí svorkou renální žílu. Pouze v případě velmi malých extrarenálně uložených tumorů hilus neklampujeme. U komplexních hilů, kde není možná selektivní preparace hilu, je možno použít dlouhé cévní svorky zavedené přímo přes stěnu břišní. Následuje resekce tumoru nůžkami s lemem zdravé tkáně. Tumor je vložen do sáčku EndoCatch® Gold. Spodina je někdy ošetřena bipolární koagulací či argonovým koagulatorem (bezkontaktní, ale dražší) a to zejména v případech, že resekce byla blízko tumoru. Pomocí Vicryl® či nověji s V-Loc 90™ (oboje vstřebatelné) stehu je provedena sutura spodiny resekce (cévy event. i otevřený

dutý systém), stehy jsou kotveny Hem-o-lok™ klipy velikosti ML. Další stejnou suturou jsou k sobě sešity okraje resekované ledviny. Klipy umožňují i u V-Loc™ lepší dotažení tkáně ledviny a vlákno se neprořezává. Hilové cévy jsou uvolněny. Je ošetřeno event. reziduální krvácení dalším stehem, někdy je přiložena tkaná celulóza. S V-Loc 90™ je provedena sutura obalů ledviny (Gerotova fascie, ev. i peritoneum). Laterálním portem je vložen páskový drén. Tumor je v sáčku extrahován lehce rozšířeným portem 12 mm. Spodina tumoru je pro patologa označena černým inkoustem.

Závěr: LR je již standardizovaná metoda umožňující ošetřit téměř třetinu nádorů ledvin.

KLÍČOVÁ SLOVA

Tumor ledviny, renální karcinom, resekce, laparoskopie.

SUMMARY

Hora M, Eret V, Stránský P, Üрге T, Pitra T, Kalusová K, Ferda J, Hes O. Laparoscopic resection of kidney tumours.

Introduction: This video presents our contemporary standard technique of laparoscopic resection (LR) of kidney tumours (KT), the method used most frequently by our group.

Material: Between August 2004 and April 2015, we performed 274 LR. The surgical technique was continually developing along with the surgeons' dexterity and usage of new technical accessories. At the same time, this surgical technique allowed for the treatment of a broader spectrum of KT, which are now managed using laparoscopic approach. This has gradually led to our management of KT with a higher R.E.N.A.L. nephrometry score (larger, more centrally or dorsally located lesions, and those affecting upper pole or hilus). There is an annual increase of KT managed by LR thanks to earlier diagnosis and an increased rate of detection of early (low) stage KT. In 2014, LR constituted 31.9% of all surgically treated KT, amounting to 48 procedures.

Results – our technique: The standard position is on the side with a transperitoneal approach using 4 ports (10mm, 2x5mm and 12mm). In select

cases, an additional 5mm port on the right side is used for liver elevation with a grasper. Posterior peritoneum and Gerota's fascia are opened. The tumour is detected and verified by a laparoscopic ultrasound probe (we define the borderline between tumour and parenchyma/renal sinus). After tumour verification, dissection of the renal hilar vessels is performed. Next the renal artery/arteries, or in rare instances only selected branch, are clamped using a laparoscopic bulldog endoclip. In the case of tumour invasion into the sinus, we use a venous bulldog endoclip to clamp the renal vein. In cases with a small extrarenal tumour we do not clamp the renal hilum. In cases with a complex renal hilum, where it is difficult to selectively dissect the vessel, it is possible to use extracorporeal clamping (inserted through the abdominal wall). This is followed by tumour resection into a healthy surgical margin using scissors. The specimen is inserted into the EndoCatch® Gold. In cases with a close resection margin, the resected bed is managed by bipolar or Argon coagulation (the latter is contactless, but more expensive). The

resected bed (vessels or opened collecting system) is sutured with Vicryl® or more recently V-Loc 90™ (both absorbable), with the sutures tightened with Hem-o-lok clips™ ML. The same suture is used for closing of the parenchyma. Clips provide (even for V-Loc™) better tightening of kidney tissue and prevent the risk of kidney tearing. Hilar vessels are then released. Possible residual bleeding is managed by another suture or sometimes covered by oxidized cellulose. Suturing of the posterior peritoneum and Gerota's fascia is done with V-Loc 90™. An easyflow drain is placed through lateral 5mm port. The specimen is removed through incision of the 12mm port, which is slightly enlarged. The specimen margin is marked black for the pathologist.

Conclusion: LR is a standardized method that enables us to treat almost one third of kidney tumours.

KEY WORDS

Kidney tumour, renal carcinoma, resection, laparoscopy.

LITERATURA

1. Hora M, Klečka J, Üрге T, Ferda J, Hes O, Eret V. Laparoskopická resekce tumorů ledvin (Laparoscopic resection of renal tumours), *Ces Urol* 2006; 10(1): 32–39.
2. Hora M, Eret V, Üрге T, et al. Results of laparoscopic resection of kidney tumour in everyday clinical practice, *CEJU (Central European Journal of Urology)*, 2009; 62(3): 160–166.
3. Hora M, Eret V, Stránský P, et al. Evoluce operační techniky laparoskopické resekce nádorů ledvin (Evolution of surgical technique of laparoscopic resection of kidney tumors), *Ces urol* 2010; 14(1): 24–31.

NOVÉ TRENDY V LÉČBĚ RENÁLNÍHO ANGIOMYOLIPOMU

NEW TRENDS IN RENAL ANGIOMYOLIPOMAS THERAPY

Tomáš Ürge¹, Tomáš Pitra¹, Zdeněk Chudáček², Jiří Baxa³, Petr Stránský¹, Viktor Eret¹, Ondřej Hes⁴, Milan Hora¹

¹Urologická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň a LF UK v Plzni

²Radiodiagnostické oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň a LF UK v Plzni

³Klinika zobrazovacích metod, Fakultní nemocnice Plzeň a LF UK v Plzni

⁴Šiklův ústav patologie, Fakultní nemocnice Plzeň a LF UK v Plzni

Došlo: 8. 2. 2015

Přijato: 31. 3. 2015

Kontaktní adresa:

MUDr. Tomáš Ürge, Ph.D.

Urologická klinika LF UK a FN

E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

e-mail: urget@fnplzen.cz

Střet zájmů: žádný.

Prohlášení o podpoře:

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

ABSTRAKT

Ürge T, Pitra T, Chudáček Z, Baxa J, Stránský P, Eret V, Hes O, Hora M. Nové trendy v léčbě renálního angiomyolipomu.

Angiomyolipom ledviny (AML) je benigní mezenchymový nádor, který se vyskytuje sporadicky nebo v rámci komplexu tuberózní sklerózy (TSC). Celková prevalence AML je 0,44% a vyskytuje se čtyřikrát častěji u žen. Prevalence v ženské populaci je tedy 0,6%, zatímco u mužů 0,28%. Jeho diagnostika je založena na přítomnosti tukové složky v nádoru a lze tedy identifikovat předoperačně

pomocí zobrazovacích metod. Morfologie AML je velmi variabilní a někdy tedy tuková složka chybí, což může způsobit diagnostické rozpaky. Zcela zásadní roli má aktivní sledování pacientů s jasnou diagnózou AML, jehož růst je pomalý s minimální morbiditou. Pacient však může přijít ve stadiu komplikací, které zahrnují hematurii, bolest či krvácení do retroperitonea způsobené rupturou nádoru. Mezi hlavní rizikové faktory krvácení jsou velikost nádoru, procento zastoupení cévní složky, kterou tvoří aneurymatické cévy a přítomnost TSC. Selektivní arteriální embolizace úspěšně řeší hemoragické komplikace a redukuje objem AML. V rámci dlouhodobých výsledků však selhává díky revaskularizaci a dalšímu růstu AML. Zde pak mají lepší výsledky chirurgické operace, kde se snažíme v maximální míře šetřit funkci ledviny. Slibné dlouhodobé výsledky má též radiofrekvenční ablace, která je ale silně limitována velikostí AML. U objemnějších AML se zdá být dobrou alternativou resekčního výkonu kryoablace, která však vyžaduje hůře dostupné speciální přístrojové vybavení. Novinkou je pak systémová léčba mTOR inhibitory (everolimus, sirolimus), které mají nezastupitelné místo u nemocných s TSC, kde jsou AML mnohočetné a recidivující. Tato terapie může pomoci redukovat celkový objem AML a umožnit případný resekční výkon.

KLÍČOVÁ SLOVA

Angiomyolipom, arteriální embolizace, radiofrekvenční ablace, kryoablace, resekce, mTOR inhibitory.

SUMMARY

Ürge T, Pitra T, Chudáček Z, Baxa J, Stránský P, Eret V, Hes O, Hora M. New trends in renal angiomyolipomas therapy.

Renal angiomyolipoma (AML) is a benign mesenchymal tumor, which occurs sporadically or is associated with tuberous sclerosis complex (TSC). The overall prevalence of AML is 0.44%, its incidence in women is 4 times higher than in men. Prevalence in the female population is thus 0.6%, but male rates 0.28%. Diagnosis is based on the presence of fat in the tumor. In most cases AML can be identified preoperatively. AML morphology is highly variable and in cases where fat is missing, preoperative diagnostic based on imaging methods is not possible. Active monitoring of patients with AML is crucial, because AML grows slowly and with minimal morbidity. Patient can present with haematuria, pain or retroperitoneal bleeding by tumors rupture. The main risk factors for bleeding are tumors volume, percentage of the vascular component in the tumor and the presence of TSC. Selective arterial embolization resolves hemorrhagic complications and reduces the volume of the tumor. The long-term outcomes of embolisation are poor due to tumor revascularization and growth. Nephron sparing surgery is associated with better long term outcomes. Radiofrequency ablation is another option, but strongly restricted by the volume tumor. An additional option is cryoablation, which has better results in cases where tumor is large, but this requires special equipment. Systematic treatment using mTOR inhibitors (everolimus, sirolimus), has recently been introduced, which are essential in patients with TSC, where the disease is often complicated by multiple and recurrent lesion. This therapy can help reduce the total volume of AML and allow eventual resection.

KEY WORDS

Angiomyolipoma, arterial embolization, radiofrequency ablation, cryoablation, resection, mTOR inhibitors.

.....

ÚVOD

Renální angiomyolipom (AML) je mezenchymový nádor ledvin. Celková prevalence AML je 0,44 % a vyskytuje se čtyřikrát častěji u žen. Prevalence v ženské populaci je tedy 0,6 %, zatímco u mužů 0,28 %. AML představuje přibližně 1 % chirurgicky odstraněných nádorů (1). Z hlediska etiologie rozlišujeme dvě varianty, a to AML, který se vyskytuje sporadicky, a AML asociovaný s tuberózní sklerózou (TSC). TSC je dědičné neurokutánní multisystémové onemocnění charakteristické tvorbou benigních tumorů v řadě orgánů a tkání. Incidence je odhadována na 1 : 5 800 živě narozených. TSC je nemocí s autosomálně dominantním typem dědičnosti ale až 2/3 nemocných získávají mutaci de-novo. Riziko pro dítě nemocných rodičů je 50 %. Nemoc vzniká na podkladě mutace v jednom ze dvou tumor-supresorových genů: TSC1 – mutace genu je příčinou onemocnění ve 27 % případů. Gen je uložen na dlouhém raménku 9. chromozomu (9q34). Transkripce 23 exonů tohoto genu vzniká bílkovina hamartin. Mutace genu TSC2 je nacházena u 73 % nemocných. Gen je lokalizován na krátkém raménku 16. chromozomu (16p13), obsahuje 41 exonů a kóduje informaci pro bílkovinu tuberin. Výsledkem mutace v těchto genech je růst mnohočetných benigních nádorů. Léze se vyskytují v mozku (velkobuněčný subependymální astrocytom – SEGA), ledvinách (AML), srdci (rhabdomyom), játrech (hemangiom), plicích (lymfangioleiomyomatóza) a kůži (angiofibrom). Zvláště postižení kůže je typicky na obličeji a je všeobecně známé jako adenoma sebaceum. U nemocných se projevuje epilepsie, mentální retardace, autismus a rozvíjí se dysfunkce ledvin a plic (2).

Histologická varianta AML, která se skládá z velkých epiteloidních buněk podobných hladké svalovině, v několika případech prokazovala agresivní lokální růst, tvorbu nádorového trombu zasahujícího do dolní duté žíly či metastázy do lymfatických uzlin či do dalších orgánů jako jater, plic a mezen-

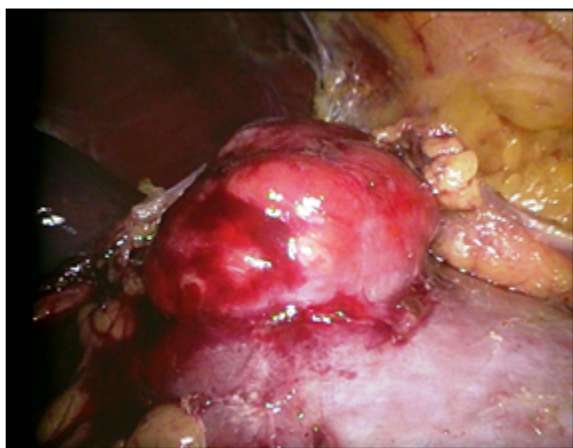
Obr. 1. Žena ve věku 47 let, sledována pro trombocytopenickou purpuru s náhodným nálezem exofyticky rostoucího tumoru levé ledviny cT1aN0MX, RENAL skóre 5a, který byl na CT popsán jako hypodenzní nehomogenní, ale ostře ohraničený suspektní renální karcinom o rozměrech na příčném řezu 36 x 22 mm

Fig. 1. A 47-year-old female followed for thrombocytopenic purpura with an incidental finding of an exophytic growing tumour of the left kidney cT1aN0MX, RENAL score 5a, that was described on CT as hypodense, non-homogeneous, but sharply demarcated suspected renal carcinoma with cross-sectional dimensions of 36 x 22 mm



Obr. 1a. Peroperačně bylo provedeno USG pomocí laparoskopické sondy. Tumor je solidní s ložisky hyper-echogenní tkáně svědčící pro tuk

Fig. 1a. A USG using a laparoscopic probe was performed intraoperatively. The tumour is solid with foci of hyperechogenic tissue suggestive of fat



Obr. 1b. Provedli jsme laparoskopickou resekci tumoru, jednalo se o AML

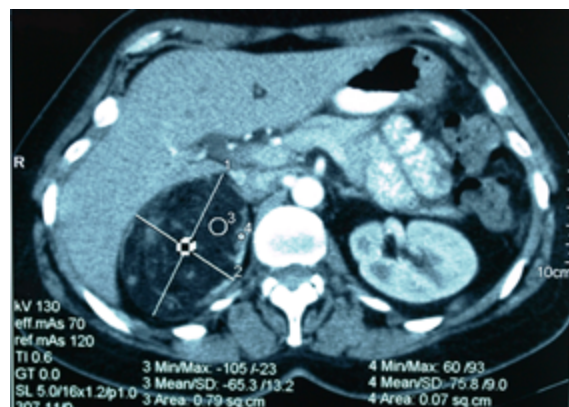
Fig. 1b. We performed a laparoscopic tumour resection; AML was found

teria. Tato velmi vzácná varianta je pojmenována epiteloidní AML (2). Do současnosti bylo popsáno ve světové literatuře přibližně 200 případů. Epiteloidní AML se vyskytuje sporadicky i ve spojení TSC (3, 4).

Ve vancouverské klasifikaci jsou doplněny znalosti o další stratifikaci AML včetně snahy o lepší predikci biologického chování a zařazení dalších podvariant – onkocytický AML, AML s epiteloidními cystami (5).

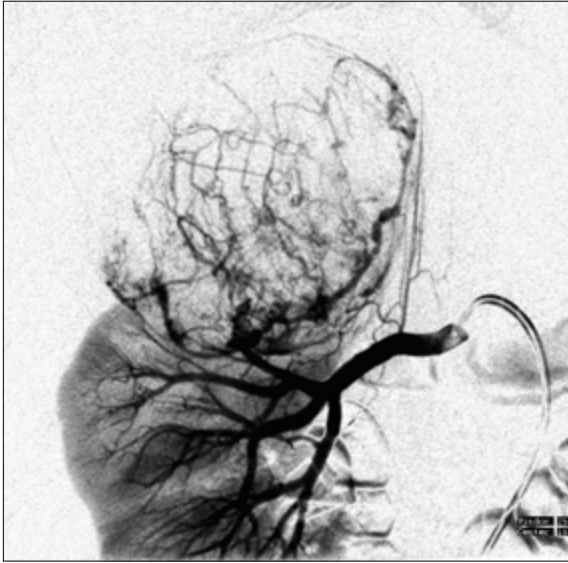
DIAGNOSTIKA

Diagnostika AML je většinou jasná podle charakteristického sonografického vzhledu a typické CT a MRI morfologie. Na USG je většina AML patrná jako hyperechogenní léze, která připomíná echogenicitou tuk renálního sinu (6) (obr. 1a). Tuková složka přispívá k negativním denzním hodnotám na CT (obr. 2) a hyperintenzitě na T1 vážené sekven- ce MRI (6, 7) (obr. 3). CT je obvykle pro diagnostiku angiomyolipomu dostačující. Nicméně radiografický vzhled AML bývá extrémně heterogenní, protože AML se skládá nejenom z tuku ale také z různého množství hladkých svalů a cév a ložisek krvácení. V nedávné studii zahrnující 42 AML (8) se



Obr. 2a. Žena ve věku 52 let, s náhodným nálezem, 7,5 cm AML horního pólu pravé ledviny; na CT jsou dobře patrné negativní hodnoty denzity -65HU, které odpovídají tukové tkáni

Fig. 2a. A 52-year-old female patient with an incidental finding of 7.5 cm AML in the upper pole of the right kidney. Negative density values of -65HU corresponding to adipose tissue are seen on CT



Obr. 2b. U nemocné byla zvažována selektivní embolizace AML. Byla provedena renovasografie s nálezem středně vaskularizovaného tumoru na horním polu ledviny vpravo, který byl zásobený jak z tepny renální, tak suprarenální. Embolizace suprarenální tepny by byla obtížná, navíc s rizikem destrukce pravé nadledviny. U nemocné jsme proto provedli translumbální resekci tumoru

Fig. 2b. Selective embolization for AML was considered. Renovasography was performed and found a moderately vascularized tumour in the upper pole of the right kidney that was supplied by both the renal and suprarenal arteries. Embolization of the suprarenal artery would have been difficult, with an added risk of destroying the right adrenal gland. Therefore, translumbar resection of the tumour was performed



Obr. 2c. Resekát zahrnující AML, s výrazně zastoupenou tukovou složkou

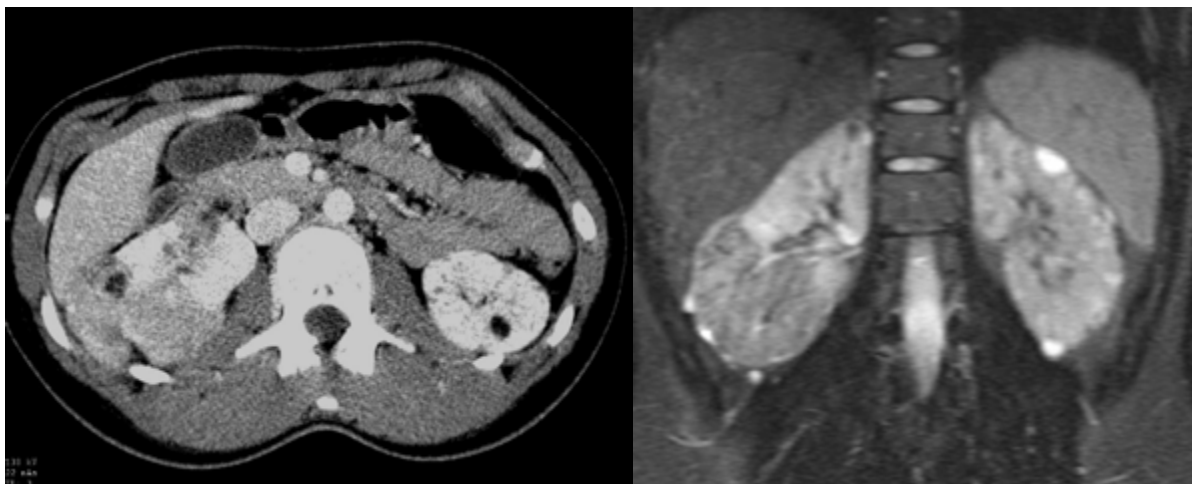
Fig. 2c. Resected part involving AML with a prominent adipose component

ukázalo, že podíl tukové složky je méně než 25 % u přibližně 50 % ze všech hodnocených případů. Sonograficky se většina AML s minimem tuku jeví homogenně izoechogenně a je obtížné je odlišit od renálního karcinomu. Obdobně na CT snímcích bez podání kontrastní látky jsou hodnoty denzity AML s minimem tuku vyšší než hodnoty okolního parenchymu, zatímco na CT s kontrastní látkou jsou hodnoty denzity AML nižší než hodnoty okolního normálního parenchymu. MRI využívá sekvence s potlačením intenzity tuku a v případě jeho malého obsahu lze využít difúzně vážené sekvence se stanovením aparentního difúzního koeficientu. Jeho standardní odchylky jsou u AML výrazně menší než u RK. Naštěstí jsou AML zcela bez tukové složky velmi vzácné. AML může tvořit multifokální léze, mohou být na CT popsány zvětšené lymfatické uzliny. Nicméně tyto znaky nepředstavují maligní růst. Tato teorie je podpořena četným výskytem AML v mnoha orgánech a benigním klinickým průběhem u pacientů s AML při tuberózní skleróze. Proto by měly solidní léze obsahující zralou tukovou tkáň být vždy považovány za AML bez ohledu na přítomnost zvětšených lymfatických uzlin (2, 3, 9, 10).

DISPENZARIZACE

Sledování je základním přístupem urologa k těmto nemocným. Za nejvýznamnější prediktor ruptury je v současné době považována velikost nádoru. V současné době je do jisté míry uplatňován algoritmus, který navrhl Oesterling a spol. v roce 1986 (11). Symptomatické AML se prezentují krvácením do retroperitonea při ruptuře nádoru, bolestí či hematurií. Ruptura nádoru je vždy indikována k intervenci. Riziko ruptury AML menšího než 4 cm je asi 13 %, nicméně u AML větších než 4 cm se zvyšuje na 51 % (12).

Asymptomatické AML menší než 4 cm by měly být kontrolovány každých 12 měsíců ultrazvukem. AML prezentující se bolestí či hematurií a menší než 4 cm by měly být sledovány, je možné, že symptomy samy odezní. Frekvence těchto kontrol není dána. Pokud symptomy přetrvávají, měla by



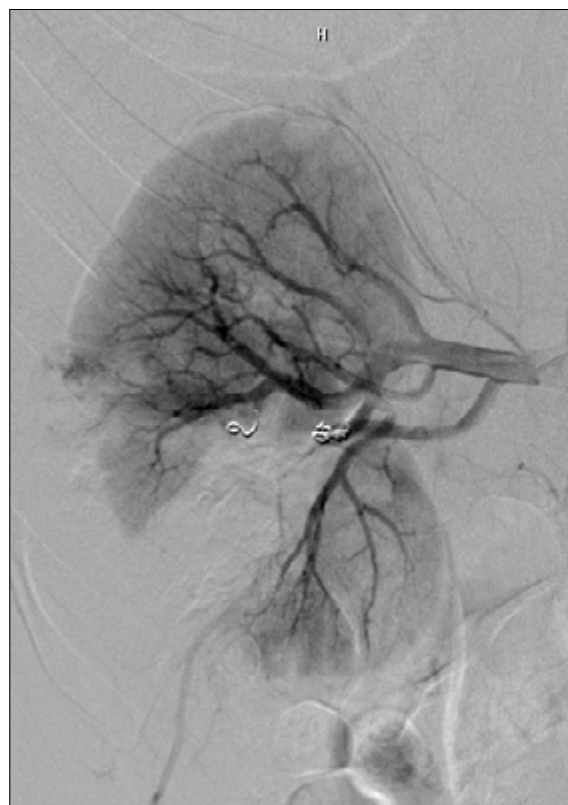
Obr. 3. Žena ve věku 18 let, s geneticky prokázanou TS (mutace genu *TSC1*) vyšetřována pro hematurii. Doplněno CT a následně MRI s nálezem objemného 8 cm velkého AML v dolní třetině pravé ledviny

Fig. 3. An 18-year-old female with a genetically confirmed TS (*TSC1* gene mutation) investigated for haematuria. CT was performed and complemented by MRI with a finding of an 8-cm large AML in the lower third of the right kidney



Obr. 3a. Byla provedena renovasografie s patologickou vaskularizací dolního pólu pravé ledviny a četnými aneuryzmaty velikosti do 5 mm

Fig. 3a. Renovasography was performed, showing a pathological vascularization of the lower pole of the right kidney and numerous aneurysms with sizes of up to 5 mm



Obr. 3b. Vzhledem k tomu, že resekční výkon byl obtížně technicky proveditelný, byla provedena arteriální embolizace PVA částicemi 200 μ , absolutním alkoholem a spirálami

Fig. 3b. Given the fact that a resection procedure would be technically challenging, arterial embolization with 200 μ m PVA particles, absolute alcohol, and coils was performed

být zvážena selektivní embolizace nebo chirurgický výkon. Také asymptomatické AML větší než 4 cm mohou být sledovány pomocí USG každých šest měsíců. Je třeba mít na paměti, že růst AML je pomalý a je zatížen minimální morbiditou (13, 14). Je však nutné počítat s rizikem ruptury AML a k těmto nemocným přistupovat individuálně. Symptomatické AML větší než 4 cm jsou indikovány k intervenci.

INDIKACE LÉČBY

Hlavní indikace léčby AML je krvácení do retroperitonea, trvající bolest či hematurie nebo objemné AML, u kterých předpokládáme vysoké riziko spontánní ruptury. Vzhledem k tomu, že jde o benigní nádor, bylo vynaloženo velké úsilí k nalezení možnosti predikce vzniku krvácivých komplikací. Pokud uvažujeme o velikosti nádoru jako prediktivní hodnotě, několik center navrhlo 4 cm jako limit, nad který by měl být zvažován elektivní výkon. AML větší než 4 cm jsou v 82–94 % symptomatické a v 50–60 % v určité fázi spontánně krvácejí. Je významné, že když AML této velikosti krvácejí, celá třetina pacientů vykazuje známky hemoragického šoku (15). Odhaduje se, že u nádorů větších než 4 cm dochází každých 3,4 let k jedné epizodě krvácení (16). Jiné prediktory budoucího krvácení zahrnují multifokální nádory a významné vaskulární abnormality v rámci AML. Nádorové cévy neobsahují elastickou tkáň a mají charakteristické tortuózní uspořádání. Rovněž šíře stěny cévy se opakovaně mění, na silnostěnné oddíly navazují cévy s tenkou stěnou a tvoří výdutě (aneuryzmata). Yamakado a spol. (17) studovali vztah mezi velikostí nádoru, velikostí aneurysmat a rupturou. Podle nich všechna prasklá aneurysmata měla více než 5 mm a 88 % měla více než 9 mm. Použití velikosti aneurysmatu 5 mm jako prediktoru ruptury přineslo 100 % senzitivitu a 86 % specifitu. Zjistili, že použití velikostí nádoru 4 a 6 cm jako prediktorů ruptury mělo za následek senzitivitu a specifitu 100 a 38 % a 100 a 67 %. Takže použití velikosti nádoru 4 cm má významně horší specifitu než velikost aneurysmatu 5 mm. Jiné skupiny použily angiografické zobrazení AML větších než 4 cm pro

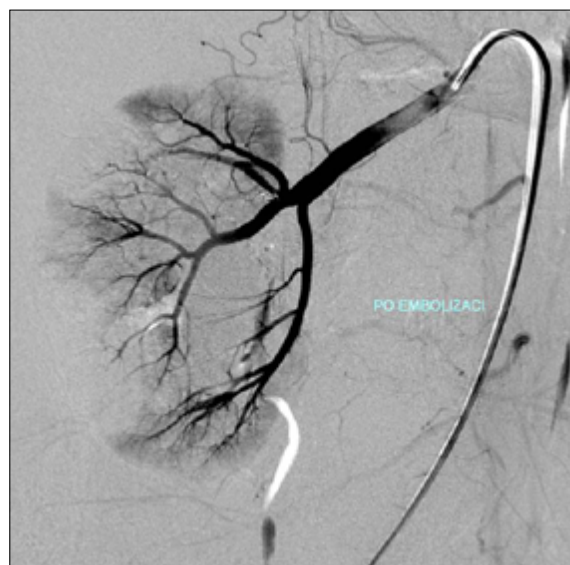
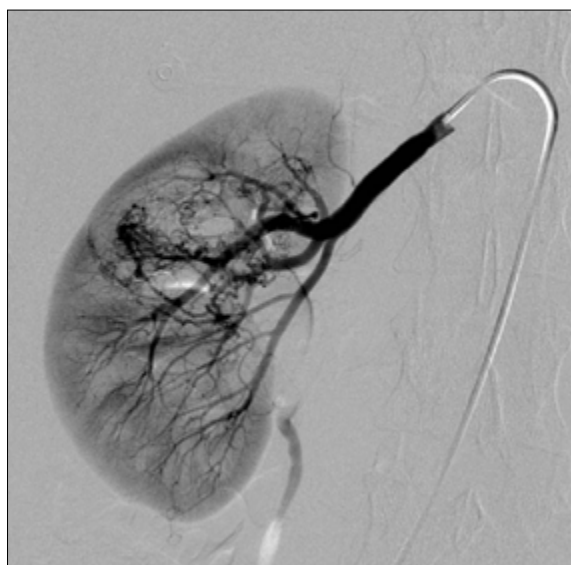
klasifikaci minimální, střední nebo velké vaskularity. Minimální vaskularita AML je definována jako pár malých dilatovaných patologických cév. Střední vaskularita AML má středně velké tortuózní cévy s malými aneurysmaty nebo bez nich (< 5 mm) a AML s velkou vaskularitou mají vícenásobné, velké tortuózní cévy s/bez velkých aneurysmat (> 5 mm). AML s minimální vaskularitou měly významně menší pravděpodobnost ruptury, než AML s velkou vaskularitou, kde krvácení vykazovalo 14,3 % případů ze skupiny s minimální vaskularitou a 50 % případů s velkou vaskularitou (16, 17). Z výše uvedeného vyplývá, že známky krvácení do nádoru zjištěné na CT bychom vedle velikosti nádoru měli využít jako prediktivní hodnotu možných komplikací a nemocné indikovat k intervenci.

ARTERIÁLNÍ EMBOLIZACE RENÁLNÍCH AML

Poprvé byla arteriální embolizace renálních AML (RAE z angl. Renal Artery Embolism) provedena v roce 1997, kdy ji Han a kol. použili u 14 nemocných se symptomatickým AML, které byly menší než 4 cm (18). Efekt léčby byl sledován angiograficky a novotvořené cévy nebyly prokázány ani po 33 měsících. Pozdější studie ukázala 32 % recidivu za průměrnou dobu sledování pacientů 51 měsíců (19). Recidiva byla definována jako zvětšení nádoru o 2 cm během sledování. V rámci dlouhodobých výsledků tedy RAE selhává díky revaskularizaci a dalšímu růstu AML (20). Jako embolizační agens jsou používány různé látky, například čistý alkohol, speciální kovové spirály a polyvinylová alkoholová pěna. Jasný konsenzus pro výběr embolizační látky neexistuje. Někteří autoři doporučují okluzi průtoku spirálou v proximální části tepny následně po okluzi distálního cévního řečiště pomocí polyvinylové alkoholové pěny, aby se zabránilo krvácení způsobenému rupturou při vysokém tlaku v místě distální okluze (21). Použití spirál je však stále předmětem diskuze, protože někteří autoři tvrdí, že způsobuje formování kolaterál a znesnadňuje sekundární embolizaci (22). Dále je dobře znám post-embolizační syndrom, ke kterému dochází

Obr. 4. Nyní 29letá pacientka; v roce 2000 (v 15 letech pacientky) zachycen malý angiomyolipom pravé ledviny 9 mm; nyní intrasinusálně rostoucí angiomyolipom vel 63 mm, který deformuje dutý systém ledviny; AML je nevhodný k resekcčnímu výkonu

Fig. 4. The patient is now 29 years old. In 2000 (when she was 15 years old), a small 9-mm angiomyolipoma of the right kidney was detected. At present, the angiomyolipoma sized 63 mm is growing intrasinusoidally, deviating the kidney's collecting system. The AML is considered infeasible for a resection procedure



Obr. 4a. Vzhledem k progresi AML nemocná přijata k superselektivní embolizaci tumoru; dle angiografie tepny zásobící AML mnohočetně odstupují ze segmentární větve pro ventrální segmenty ledviny, a to i velmi centrálně těsně za větvením kmene; provedena kompletní embolizace této segmentární větve pomocí PVA a alkoholu v množství 2 ml a dále s pomocí okluze kmene segmentární větve dvěma spirálami tornádo 3/2 mm®

Fig. 4a. Given the progression of AML, the patient was admitted for superselective embolization of the tumour. Angiography showed that arteries supplying the AML arise multiply from the segmental branch for the kidney's ventral segments, even very centrally just beyond the branching of the trunk. Complete embolization of this segmental branch was performed using PVA and 2 ml of alcohol as well as occlusion of the trunk of the segmental branch with two 3/2 Tornado coils

až u 85 % pacientů a jeho příčinou je zřejmě uvolnění zánětlivých mediátorů. Syndrom je definován bolestí v boku, horečkou a leukocytózou a často je doprovázen nevolností. S podpůrnou léčbou odeznívá po 2–5 dnech. Závažnější komplikací je tvorba abscesů (kolem 5 %, obr. 4) způsobená uvolněním malého množství embolizační látky (23). Je důležité si povšimnout, že RAE je (kromě resekce či nefrektomie) zřejmě nejužitečnější a nejefektivnější technika při krvácení AML nebo v léčbě velmi

objemných AML. Například Bishay a spol., kteří provedli RAE u AML větších než 10 cm, a zjistili, že 62 % pacientů bylo vyléčeno za jedno sezení; 38 % vyžadovalo reembolizaci (24). Po 29 měsících sledování byla u všech pacientů zachována renální funkce. Je jasné, že RAE je atraktivní možnost pro akutní stabilní pacienty s krvácením a dokonce i při selhání léčby stále zůstává možnost opakovat embolizaci. RAE nevylučuje možnost následné parciální nefrektomie. RAE lze aplikovat na léze



Obr. 4b. U nemocné bylo 6 týdnů po výkonu provedeno kontrolní CT; tumor nápadně zregredoval svoji velikostí, z původních rozměrů 63 x 55 mm, nyní dosahuje rozměrů 54 x 45 mm v nejširším místě; změnila se také výrazně jeho struktura, kdy centrálně obsahuje zkolikovaný tuk ve své ventrální části a ve své dorzální části tekutinu, vytvořilo se silnější nebarvící se pouzdro; tato tekutina byl příčinou nefralgií nemocné; kolekce se bez dalších komplikací vstřebávala dalších 10 měsíců

Fig. 4b. A follow-up CT scan was performed in the patient six weeks after the procedure. The tumour has apparently regressed in size, from the original dimension of 63 x 55 mm to the present 54 x 45 mm in the widest part. Also, its structure has markedly changed, centrally containing liquefied fat in its ventral portion and fluid in its dorsal portion, with a stronger non-enhancing capsule having been formed. The fluid was the cause of nephralgias in the patient. The collection was absorbed uneventfully within the next ten months

téměř jakékoliv velikosti a je metodou volby při léčení větších nebo krvácejících lézí, kde jedinou alternativou je nefrektomie.

RADIOFREKVENČNÍ ABLACE

Radiofrekvenční **ablace** (RFA) byla prvně použita v roce 2008 k léčbě 4,5cm AML (25). Zatím největší soubor prezentovali Castle a kol. V této studii bylo léčeno 15 pacientů průměrnou velikostí AML 2,6 cm (1,0–3,7 cm), z nichž pět podstoupilo laparoskopickou RFA a deset perkutánní CT řízenou RFA. Pro laparoskopickou RFA byl použit transperitoneální přístup. Žádný z těchto pacientů neměl TSC a všechny léze byly léčeny bez intraoperačních

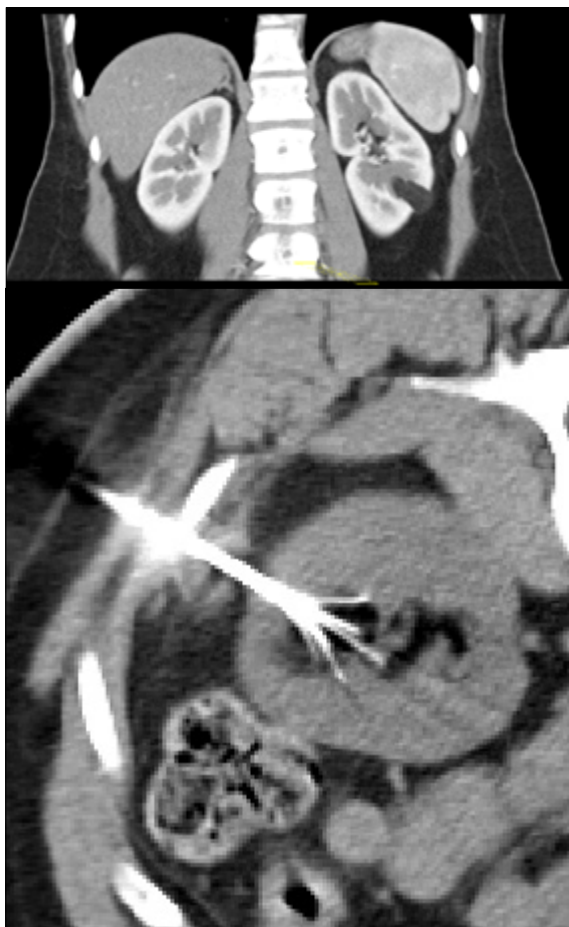
komplikací. Nebyla zjištěna recidiva AML během střednědobého sledování 21,5 měsíců (25).

K RFA jsou vhodné AML, které rostou extrarenálně i intrarenálně. Nejméně přístupné jsou nádory centrální, představují negativní prognostický faktor a nejsou většinou pro RFA indikované (27). Velikost nádorů, u kterých byla provedena RFA, se v literatuře pohybuje od 30 mm do 223 mm (27, 28, 29). Nejlepší výsledky (úspěch ablace ve 100 % bez recidivy) byly u nádorů menších než 40 mm. K destrukci nádorů menších než 30–35 mm v největším rozměru postačí v naprosté většině jeden výkon, při větší velikosti se signifikantně častěji přistupuje k dalšímu výkonu (reRFA) s cílem destrukce reziduální nádorové tkáně. Úspěšnost RFA a reRFA u všech nádorů do velikosti 40 mm byla v 93 %. U nádorů větších než 40 mm byla RFA, reRFA a rereRFA úspěšná jen v 57 %. Klingler et al. (30) prezentovali experimentálně klinickou práci, která by mohla vysvětlovat vyšší výskyt recidiv a tudíž horší výsledky u RFA. Rozsah koagulační nekrózy je závislý na aplikované energii, geometrii radiofrekvenční sondy, trvání expozice vysokých teplot, perfuzi krve orgánem a především impedanci (odporu) okolní tkáně. Tok proměnlivého vysokofrekvenčního proudu (375–500 kHz) může přeskočit do oblasti s menší impedancí, čímž ponechá některé oblasti tkáně bez ablačního účinku. Tento jev se nazývá „skipping“ fenomén.

Přestože se zdá, že RFA je bezpečná v případě malých a středních renálních AML, nicméně chybí údaje o dlouhodobém efektu RFA. Většina dostupných studií zabývajících se léčbou AML pomocí RFA se týkaly lézí < 4 cm, z nichž většina možná mohla být jen sledována. Je proto nutné provést větší studie s dlouhodobějšími údaji, aby bylo možné zjistit, zda je RFA skutečně efektivnější než RAE.

KRYOABLACE

Kryoablace (CA) AML byla popsána v roce 1996 Delworthem a kol. (31), kteří použili ještě otevřený přístup pro nasazení sondy. Jednalo se o objemný AML (10 x 8 cm) u nemocné s tuberózní sklerózou. Bohužel po třech měsících došlo k opětovnému



Obr. 5. Žena ve věku 40 let, sledována pro shluk 2 AML 4 roky pro shluk dvou AML o celkové velikosti 35 mm; pro opakované ataky makroskopické hematurie provedeno RFA angiomyolipomu na přechodu pars intermedia a kaudální třetiny ledviny vlevo; pacientka je 26 měsíců od výkonu bez známek recidivy

Fig. 5. A 40-year-old woman had been followed for a cluster of two AMLs of a total size of 35 mm for four years. Due to repeated attacks of macroscopic haematuria, RFA for angiomyolipoma was performed at the transition between pars intermedia and the caudal third of the left kidney. The patient shows no signs of recurrence 26 months following the procedure

růstu nádoru. S rozvojem laparoskopie byly publikovány další práce s využitím laparoskopické kontroly umístěním kryosondy, které zahrnovaly 50 pacientů. Ošetřené AML však byly menší (medián 4 cm) a kryoablace byla provedena s dobrým efektem, pacienti nevykazovali recidivu po dobu sledování 21 měsíců (32, 33). Retrospektivní nekontrolované studie předpokládají, že v provnání s RFA může kryoablace nabídnout menší potřebu

doplňujících výkonů (reablací) a vykazuje nižší četnost lokálních recidiv. Nicméně proměnné, jako jsou chirurgický přístup (laparoskopický vs perkutánní), funkční zdatnost/nedostatečnost parenchymu, anestezie (celková vs. Analgosedace) a odbornost lékaře (intervenční radiolog vs. urolog), mohou významně ovlivnit výsledky každé metody. Úspěšnost ablačních metod prokázána histologicky byla podle studie Weighta a kol. 93,8 % (CA) a 64,8 % (RFA) (34). Metaanalýza 99 pacientů prokázala lokální recidivu u 4,6 % (CA) a u RFA dosáhla 11,7 %. Obě metody vykazovaly signifikantně vyšší četnost lokálních recidiv ve srovnání s NSS (35).

RESEKČNÍ VÝKONY NA LEDVINĚ (NSS)

Zlepšení diagnostických technik spolu s prokázanou efektivitou NSS pro RCC má za následek snahu aplikovat NSS i na AML. Práce, které se touto problematikou zabývaly, prezentovaly 80 nemocných (36–39) s AML průměrné velikosti 2,5–12,5 cm (medián 4,5 cm), které byly resekovány bez komplikací (Clavien/Dindo I-II), a to včetně resekčního výkonu na solitární ledvině. Délka sledování byla 26–58 měsíců bez recidivy onemocnění či vzniku renální insuficience. Msezane a spol. srovnávají výsledky laparoskopické parciální nefrektomie (LPN) u pacientů s AML s pacienty s jinými renálními nádory (40). I když AML lézí se týkala analýza podskupiny o 14 pacientech, kteří byli identifikováni až retrospektivně, autoři nezjistili žádný rozdíl v intraoperačních a pooperačních komplikacích nebo konverzi ve srovnání s LPN pro jiné malé renální léze. Jiné podobné studie srovnávající výsledky LPN s otevřenou parciální nefrektomií AML versus jiné malé renální nádory ukazují podobná zjištění, stejně jako srovnatelné přežití bez recidivy (41, 42). NSS pro sporadické renální AML tedy nabízí dlouhodobé zachování renální funkce a jsou asociované s menším počtem komplikací a menším výskytem recidivy. Údaje z těchto velkých studií podporují, že NSS lze indikovat jako primární léčbu AML, pokud není doporučena dispenzarizace. Pro úplnost je

třeba ještě zmínit techniku laparoskopické resekce jedním portem (43), avšak je nutné si uvědomit, že je to velmi raná studie a vyžaduje značnou erudici v oblasti technik LESS. Stejně si stojí i roboticky asistovaná parciální nefrektomie (44).

SYSTÉMOVÁ TERAPIE MNOHOČETNÉHO AML

TSC je způsobená inaktivační mutací genu TSC1 nebo TSC2. Inaktivace genu pak vede ke zvýšení exprese savčího receptoru rapamycinové dráhy, která ovlivňuje mnohé buněčné procesy, jako je zvýšená produkce vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) a další. Bylo zjištěno, že deriváty rapamycinu, takzvané mTOR inhibitory (everolimus, sirolimus), mají inhibiční účinek na produkci VEGF, růst nádoru a angiogenezi, a to jak in vitro, tak in vivo (41, 42). Byla provedena mezinárodní dvojitě zaslepená studie (EXIST 2), která prokázala významné snížení objemu nádoru (43). Everolimus a následně sirolimus je schválen k léčbě dospělých pacientů s TSC s renálním AML, kteří nevyžadují okamžitý chirurgický zákrok a dospělých a dětí s TSC od tří let věku se SEGAs, kteří vyžadují terapeutický zásah, ale nejsou kandidáty kurativní chirurgické resekce. Cílená systémová terapie poskytuje alternativu chirurgické léčby či umožňuje kurativní chirurgický výkon po redukci objemu AML (44). V České republice je schválena k léčbě SEGAs a mnohočetného AML u TSC Vo-

tubia® (Novartis Europharm Ltd), 2,5 mg tbl, jako alternativa léčby tohoto vzácného onemocnění. Nicméně jsou potřeba další studie, které by řešily otázky recidivy či reziduálního AML po úvodní léčbě everolimem.

ZÁVĚR

Zcela zásadní roli má aktivní sledování pacientů s pomalu rostoucím AML. V současné době jsou k intervenci indikovány symptomatické AML nebo objemné AML, u kterých předpokládáme vysoké riziko spontánní ruptury. Selektivní arteriální embolizace je metoda první volby, která úspěšně řeší hemoragické komplikace a redukuje objem AML. V rámci dlouhodobých výsledků však selhává díky revaskularizaci a dalšímu růstu AML. Zde pak mají lepší výsledky chirurgické operace, kde se snažíme v maximální míře šetřit funkci ledviny. Slibné dlouhodobé výsledky má též radiofrekvenční ablace (RFA), která je ale silně limitována velikostí AML. U objemnějších AML se zdá být dobrou alternativou resekčního výkonu kryoablace, která však vyžaduje hůře dostupné speciální přístrojové vybavení. Novinkou je pak systémová léčba mTOR inhibitory (everolimus, sirolimus), které mají nezastupitelné místo u nemocných s TSC, kde jsou AML mnohočetné a recidivující. Tato terapie může pomoci redukovat celkový objem AML a umožnit případný resekční výkon.

LITERATURA:

1. Fittschen A, Wendlik I, Oeztuerk S, et al. Prevalence of sporadic renal angiomyolipoma: a retrospective analysis of 61,389 in- and out-patients. 1. Abdom Imaging. 2014 Oct; 39 (5): 1009–1013.
2. Üрге T, Hora M, Hes O, Chudáček Z. Renální angiomyolipom, histologie, diagnostika a terapie. Čas. Lék. čes 2005; 144 (12): 821–823.
3. Nese N, Martignoni G, Fletcher CD, et al. Pure epithelioid PEComas (so-called epithelioid angiomyolipoma) of the kidney: a clinicopathologic study of 41 cases: detailed assessment of morphology and risk stratification. Am J Surg Pathol 2011, 35: 161–176.
4. He W, Cheville JC, Sadow PM, et al. Epithelioid angiomyolipoma of the kidney: pathological features and clinical outcome in a series of consecutively resected tumors. Mod Pathol. 2013 Oct; 26(10): 1355–1364.

5. Hora M, Üрге T, Kalusová K, Michal M, et al. Novelizovaná klasifikace nádorů ledvin 2013 (International society of urological pathology Vancouver classification of renal neoplasia). *Ces Urol* 2014; 18(1): 9–20.
6. Zedebini D, Kammerhuber F, Uggowitz MM, Szolar DH. Criteria for ultrasound differentiation of small angiomyolipomas (< 3cm) and renal cell carcinomas. *RoFo Forschr Geb Rontgenster Neuen Bilgeb Verfahr* 1998; 169: 627–632.
7. Tanaka H, Yoshida S, Fujii Y, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the differentiation of angiomyolipoma with minimal fat from clear cell renal cell carcinoma. *Int J Urol*. 2011 Oct; 18 (10): 727–308.
8. Halpenny D, Snow A, McNeill G, Torreggiani WC. The radiological diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma – current status. *Clinical Radiology* 2010; 65: 99–108.
9. Mues AC, Palacios JM, Haramis G, et al. Contemporary experience in the management of angiomyolipoma. *J Endourol* 2010 Nov; 24(11): 1883–1886.
10. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. (eds). Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2004: 9–87.
11. Oesterling JE, Fishman EK, Goldman SM, Marshall FF. The management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1986; 135: 1121–1124.
12. Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 2002. Oct; 168 (4 Pt 1): 1315–1325.
13. Sooriakumaran P, Gibbs P, Coughlin G, et al. Angiomyolipomata: challenges, solutions, and future prospects based on over 100 cases treated. *BJU Int*. 2010; 105(1): 101–106.
14. Ouzaid I, Autorino R, Fatica R, et al. Active surveillance for renal angiomyolipoma: outcomes and factors predictive of delayed intervention. *BJU Int*. 2014 Sep; 114 (3): 412–417.
15. Sýkora R, Fabišovský M, Němec D, Vašík J, Krhut J. Život ohrožující krvácení do dutiny břišní na podkladě spontánní ruptury angiomyolipomu. *Ces Urol* 2013; 17(1): 51–54.
16. Dickinson M, Ruckle H, Beagler M, Hadley HR. Renal angiomyolipoma: optimal treatment based on size and symptoms. *Clin Nephrol*. 1998; 49(5): 281–286.
17. Yamakado K, Tanaka N, Nakawaga T, et al. Renal angiomyolipoma: relationships between tumour size, aneurysm formation and rupture. *Radiology* 2002; 225: 78–82.
18. Han YM, Kim JK, Roh BS, et al. Renal angiomyolipoma: selective arterial embolization-effectiveness and changes in angiomyogenic components in long-term follow-up. *Radiology*. 1997; 204(1): 65–70.
19. Ramon J, Rimon U, Garniek A, et al. Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. *Eur Urol* 2009 May; 55(5): 1155–1161.
19. Kothary N, McClarc S, Clark TW, et al. Renal angiomyolipoma: long term results after arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16(1): 45–50.
20. Ewalt DH, Diamond N, Rees C, et al. Long-term outcome of transcatheter embolization of renal angiomyolipomas due to tuberous sclerosis complex. *J Urol*. 2005; 174(5): 1764–1766.
21. Chi Kwok Chan, Simon Yu, Sidney Yip, and Paul Lee. The efficacy, safety and durability of selective renal arterial embolization in treating symptomatic and asymptomatic renal angiomyolipoma. *UROLOGY* 2011; 77(3): 641–648.
22. Stránský P, Chudáček Z, Havel V, et al. Možnosti intervenční radiologie při léčbě nádorů ledvin. *Ces Urol* 2012; 16(1): 50–57.
23. Bishay VL, Crino PB, Wein AJ, et al. Embolization of giant renal angiomyolipomas: technique and results. *J Vasc Interv Radiol*. 2010; 21(1): 67–72.
24. Hocquelet A, Cornelis F, Le Bras Y, et al. Long-term results of preventive embolization of renal angiomyolipomas: evaluation of predictive factors of volume decrease. *Eur Radiol*. 2014 Aug; 24(8): 1785–1793.
25. Prevoo W, van den Bosch MA, Horenblas S. Radiofrequency ablation for treatment of sporadic angiomyolipoma. *Urology*. 2008; 72(1): 188–191.

26. Castle SM, Gorbatiy V, Ekwenna O, Young E, Leveillee RJ. Radiofrequency ablation (RFA) therapy for renal angiomyolipoma (AML): an alternative to angio-embolization and nephron-sparing surgery. *BJU Int*. 2012; 109(3): 384–387.
27. Morávek P jr, Morávek P, Dvořák P. Perkutánní radiofrekvenční ablace (RFA) v léčbě nádorů ledvin – vlastní zkušenosti. *Ces Urol* 2010; 14(2): 104–109.
28. Jacomides L, Ogan K, Watumull L, Cadeddu JA. Laparoscopic application of radio frequency energy enables in situ renal tumor ablation and partial nephrectomy. *J Urol*. 2003; 169(1): 49–53.
29. Davenport MS, Cavili EM, Cohan RH, et al. MRI and CT characteristics of success fully ablated renal masses: Imaging surveillance after radiofrequency ablation. *ARJ AM J Roentgenol* 2009; 192(6): 1571–1578.
30. Klingler HC, Marberger M, Mauermann J, et al. ‘Skipping’ is still a problem with radiofrequency ablation of small renal tumours. *BJU Int* 2007; 99: 998–1001.
31. Delworth MG, Pisters LL, Fornage BD, von Eschenbach AC. Cryotherapy for renal cell carcinoma and angiomyolipoma. *J Urol*. 1996; 155(1): 252–254.
32. Johnson SC, Graham S, D’Agostino H, Elmajian DA, Shingleton WB. Percutaneous renal cryoablation of angiomyolipomas in patients with solitary kidneys. *Urology*. 2009; 74(6): 1246–1249.
33. Byrd GF, Lawatsch EJ, Mesrobian HG, Begun F, Langenstroer P. Laparoscopic cryoablation of renal angiomyolipoma. *J Urol*. 2006; 176 (4 Pt 1): 1512–1516.
34. Weight CJ, Kaouk JH, Hegarty NJ, et al. Correlation of radiographic imaging and histopathology following cryoablation and radio frequency ablation for renal tumors. *J Urol* 2008; 179(4): 1277–1281.
35. Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG. Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma – a meta-analysis and review. *J Urol* 2008; 179 (4): 1227–1233.
36. Boorjian SA, Frank I, Inman B, Lohse Ch M, Cheville JC, et al. The Role of Partial Nephrectomy for the Management of Sporadic Renal Angiomyolipoma. *UROLOGY* 2007; 70: 1064–1068.
37. Heidenreich A, Hegele A, Varga Z, vonKnobloch R, Hofmann R. Nephron sparing surgery for renal angiomyolipoma. *Eur Urol* 2002; 41: 267–273.
38. Čermák A, Pacík D, Vít V. Současný pohled na léčbu malých nádorů ledvin. *Urol List* 2012; 10(3): 6–15.
39. Hora M, Eret V, Üрге T, et al. Results of laparoscopic resection of kidney tumour in everyday clinical practice, CEJU (Central European Journal of Urology), 2009, 62(3): 160–166.
40. Msezane L, Chang A, Shikanov S, et al. Laparoscopic nephronsparing surgery in the management of angiomyolipoma: a single center experience. *J Endourol*. 2010; 24(4): 583–587.
41. Simmons MN, Chung BI, Gill IS. Perioperative efficacy of laparoscopic partial nephrectomy for tumors larger than 4 cm. *Eur Urol*. 2009; 55(1): 199–207.
42. Lane BR, Aydin H, Danforth TL, et al. Clinical correlates of renal angiomyolipoma subtypes in 209 patients: classic, fat poor, tuberous sclerosis associated and epithelioid. *J Urol*. 2008; 180(3): 836–843.
43. Schips L, Berardinelli F, Neri F, Tamburro FR, Cindolo L. Laparoendoscopic single-site partial nephrectomy without ischemia for very small, exophytic renal masses: surgical details and functional outcomes. *Eur Urol*. 2012.
44. Bolufer E, López-Fontana G, Castillo OA. Robot assisted partial nephrectomy (Da Vinci) in an angiomyolipoma associated to Wunderlich Syndrome. *Arch Esp Urol*. 2012; 65(9): 831–834.
45. El-Hashemite N, Walker V, Zhang H, Kwiatkowski DJ. Loss of Tsc1 or Tsc2 induces vascular endothelial growth factor production through mammalian target of rapamycin. *Cancer Res*. 2003; 63(17): 5173–5177.
46. Dabora SL, Franz DN, Ashwal S, et al. Multicenter phase 2 trial of sirolimus for tuberous sclerosis: kidney angiomyolipomas and other tumors regress and. *PLoS One*. 2011; 6(9): e23379.
47. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. 1. *Lancet*. 2013 Mar 9; 381(9869): 817.
48. Staehler M, Sauter M, Helck A, et al. Nephron-sparing resection of angiomyolipoma after sirolimus pretreatment in patients with tuberous sclerosis. *Int Urol Nephrol* 2012 Dec; 44 (6): 1657–1661.

ISCHEMIE LEDVINY PŘI RESEKČÍCH LEDVIN A MOŽNOSTI JEJÍHO OVLIVNĚNÍ

RENAL ISCHEMIA IN PARTIAL NEPHRECTOMY AND OPTIONS FOR ITS INFLUENCE

Petr Stránský¹, Milan Hora¹, Jan Hrbáček², Viktor Eret¹,
Tomáš Ürge¹, Renáta Peteříková³

¹Urologická klinika FN Plzeň

²Urologická klinika FN Motol, Praha

³Oddělení specializačního vzdělávání LF UK Plzeň

Došlo: 6. 1. 2015

Přijato: 19. 6. 2015

Kontaktní adresa:

MUDr. Petr Stránský, Ph.D.

Urologická klinika FN Plzeň

Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň

e-mail: stranskyp@fnplzen.cz

Střet zájmů: žádný

Prohlášení o podpoře:

Podpořeno MZ ČR – RVO (Fakultní nemocnice Plzeň – FNPI, 00669806)

SOUHRN

Stránský P, Hora M, Hrbáček J, Eret V, Ürge T, Peteříková R. Ischemie ledviny při resekcích ledvin a možnosti jejího ovlivnění.

Úvod: Cílem článku je ukázat experimentální a klinické výsledky odpovědi ledvin na teplou a studenou ischemii. Porovnává různé operační postupy a možnosti ovlivnění ledvinové ischemie při resekcích ledvin. Článek je souhrnem aktuálních literárních údajů.

Výsledky: Existují tři hlavní mechanismy ischemického poškození ledvin – cévní mechanismus

s přetrvávající vazokonstrikcí a abnormální reakcí endoteliálních buněk, tubulární obstrukce se zpětným tokem moči a reperfuze poškození. Spor trvá o maximální toleranci teplé ischemie (WI), která může být ovlivněna hlavně chirurgickou technikou.

Závěr: Pokud je předpokládáno při operaci využití ischemie, nádor by měl být odstraněn v co nejkratší možné době. Obecně je doporučován čas kratší než 25 minut teplé ischemie bez ohledu na typ chirurgického přístupu. Pokud je možnost provedení resekce v tomto čase ohrožena, je třeba začít včas s chlazením ledviny. Studená ischemie (cold ischemia – CI) může být dle závislosti na způsobu chlazení tolerována až do doby dvou hodin (autotransplantace). K možným druhům chlazení při resekčních výkonech patří metoda in situ studené arteriální perfuze, povrchové chlazení ledovou tříští, retrogradní perfuze dutého systému nebo ex situ studená arteriální perfuze s autotransplantací. Technika metod dosažení CI závisí na předoperačním hodnocení nálezu, chirurgické technice (otevřená, laparoskopická nebo robotická operace) a zvyklostech pracoviště.

KLÍČOVÁ SLOVA

Ischemie, nádor ledviny, resekce ledviny, selhání ledvin.

SUMMARY

Stránský P, Hora M, Hrbáček J, Eret V, Üрге T, Peteříková R. Renal ischemia in partial nephrectomy and options for its influence

Introduction: The objective of this literature review was to summarize clinical and experimental evidence of the renal responses to warm and cold ischemia. The study compared different surgical procedures and options for dealing with renal ischemia during partial nephrectomy. The article is a summary of the current literature data.

Results: There are three main mechanisms of ischemic renal injury – vascular, persistent vasoconstriction with an abnormal endothelial cell compensatory response, and tubular obstruction, with backflow of urine, and injury due to reperfusion. Controversy regarding the maximal kidney tolerability to warm ischemia continues. This communication summarizes literary data regarding available surgical techniques used to diminish the effects of warm ischemia.

Conclusion: If ischemia is required, the tumour should be removed within 25 minutes of warm ischemia, regardless of the surgical approach. If this longer time of resection is expected, we have to start immediately with cold ischemia. Cold ischemia, depending on the cooling method, can be tolerated for up to 2 hours (autotransplantation). The cold ischemia technique includes in situ cold arterial perfusion, ice slush placed around the kidney, retrograde caliceal perfusion or ex situ cold arterial perfusion with autotransplantation. The technique depends on preoperative findings, surgical technique (open, laparoscopic or robotic) and institutional experience.

KEY WORDS

Ischemia, renal cell carcinoma, partial nephrectomy, kidney failure.

.....

ÚVOD

Kromě onkologického a chirurgického výsledku operace je právě funkčnost operované ledviny velice důležitou problematikou. Článek podává přehled literárně dostupných údajů o výzkumu ischemických změn při resekci ledviny a zabývá se patofyziologií ledvinné ischemie. Porovnává různé operační postupy a možnosti ovlivnění ledvinné ischemie při resekcích ledvin.

HISTORIE VÝZKUMU ISCHEMIE LEDVINY

Výzkum ischemických změn ledvin při operacích sahá do 70. a 80. let minulého století a má souvislost hlavně s otevřenou operativou pro nefrolitiázu a s transplantacemi ledvin. Uzavření hilových cév při operacích pro nefrolitiázu minimalizovalo krevní ztrátu a vytvořilo nekrvavé pole pro exploraci ledviny i její následnou rekonstrukci (1, 2). V souvislosti s historií je vhodné připomenout i přínos českých autorů a zmínit monografii doc. Švába, která se věnuje resekcím ledvin a právě ischemickému poškození ledvinného parenchymu (3).

Také transplantační chirurgie se vždy pokoušela dosáhnout co možná nejkratší doby ischemie, aby se minimalizovalo reperfuční poškození ledviny. Bylo zjištěno, že doba teplé ischemie kratší než 20 minut signifikantně snižuje poškození ledviny po transplantaci (4).

V době otevřené chirurgie pro nefrolitiázu a v době počátků transplantací ledvin byly mechanismy akutního selhání ledvin pro ischemii podrobně experimentálně zkoumány (5, 6).

Nelze zapomenout na přínos a obrovský rozvoj moderních zobrazovacích metod, které jsou základem diagnostiky a plánování chirurgické léčby nádorů ledvin. Je nutné zdůraznit jejich význam právě pro zachovné výkony na ledvině.

Další vývoj pokračoval v souladu se zaváděním nových operačních miniinvazivních postupů do praxe – laparoskopie a robotické chirurgie. V souvislosti s tím byly vyvinuty i nové techniky chlazení

ledviny při resekci a zkoumány možnosti farmakologického ovlivnění ledvinové ischemie.

Dohází ke zlepšení operační techniky i v souvislosti s využitím nových materiálů a přístrojů – šicí materiály, lepidla, klipy, koagulační a řezací nástroje. Probíhají studie nových biomarkerů ke sledování akutního poškození ledvin a selhání ledvin.

PATOFYZIOLOGIE LEDVINNÉ ISCHEMIE

Kůra ledvin je neobvykle citlivá k teplé ischemii, její metabolické aktivity jsou převážně aerobní. V anaerobním prostředí dochází k rychlému vyčerpání zdrojů energie, dochází k poruše oxidativní fosforylace s nedostatkem adenosintrifosfátu (ATP), selhávají transportní mechanismy na buněčných membránách, příliv soli a vody do buněk má za následek otok a buněčnou smrt. Mechanismy vyplývající z ischemie ledvin působí především na cévní úrovni, vedou k vazokonstrikci a reperfuznímu poškození, které opět snižuje průtok krve ledvinami.

Ischemické poškození vede k poškození buněk nefronů a ledvinných cév. Nejcitlivější k nedostatku kyslíku jsou tubulární buňky bohaté na mitochondrie – zejména buňky proximálního tubulu, silného vzestupného raménka Henleovy kličky a proximálního sběrného kanálku na rozhraní mezi kůrou a dřéní. Buňky jsou postiženy procesem nekrózy a apoptózy, což vede k poruše a snížení funkce ischemií postižené ledviny.

V patofyziologii ischemie ledviny se uplatňují tři vzájemně propojené mechanismy. Jeden mechanismus je cévní, způsobený přetrvávající vazokonstrikcí a abnormální reakcí endoteliálních buněk cév. Druhý mechanismus je obstrukční, kdy renální tubuly jsou ucpány nekrotickými buňkami a proteiny, které blokují kanálky, a dochází ke zpětnému úniku glomerulárního filtrátu do kapilár, což způsobuje snížení GF. Třetí mechanismus souvisí s reperfuzním poškozením po obnovení průtoku do ischemické tkáně (6, 7).

Cévní mechanismus

Poškození se vyskytuje zejména v endoteliálních buňkách peritubulárních kapilár v zevní části dřene, která je špatně okysličována i za normálních okolností. Toto poškození spolu s poruchou rovnováhy vazomotorických látek ve prospěch látek vazokonstrikčních (endotelin) má za následek vazokonstrikci, hypoperfuzi a expresi adhezních molekul. Expresie adhezních molekul pak iniciuje leukocytární infiltraci zesílenou pomocí cytokinů generovaných ischemizovanými tubulárními buňkami (6, 7).

Buňky uvolňují zánětlivé cytokiny, jako je například tumor nekrotizující faktor α (TNF- α) a interleukin-1 (IL-1). TNF- α a IL-1 podporují poškození ledvinového parenchymu přímo indukci apoptózy v epitelových buňkách, přitahují neutrofile, které uvolňují volné kyslíkové radikály a proteázy, a aktivují adhezní receptory na endotelových buňkách a leukocytech (8, 9).

Další zvyšování koncentrace leukocytů brání mikrocirkulaci a uvolňuje více cytotoxické cytokiny, volné kyslíkové radikály a proteolytické enzymy, které poškozují tubulární buňky (6, 7). Poškození endoteliálních buněk má za následek jejich otok a zvýšenou expresi buněčných adhezních molekul. To spolu s aktivací leukocytů vede ke zvýšení buněčné interakci mezi endotelovými buňkami a leukocyty a výsledkem je porucha cirkulace krve. Heterogenita intrarenálního průtoku krve přispívá k ischemickému selhání ledvin. Nerovnováha mezi koncentrací oxidu dusnatého (vazodilatans) a endotelinem (vazokonstrikční látka) zhoršuje dřenný průtok krve hlavně ve vnější dřeni, kde mají kanálky vysoké nároky na kyslík (10).

Nízký průtok krve ledvinami vede k aktivaci systému renin-angiotenzin-aldosteron. Hlavní funkcí reninu je odštěpení angiotenzinu I (AGI) z angiotenzinogenu. Z angiotenzinu I je následně angiotenzin-konvertujícím enzymem (ACE) odštěpen histidin a leucin. Vzniká tak oktapeptid angiotenzin II (AGII). AGII působí výraznou vazokonstrikci predominantně v arteriolárním krevním řečišti, s menší intenzitou působí i na vény. Vazokonstrikce je nejvíce patrná v kůži a právě v ledvinách. V ledvinách vede AGII ke konstrikci vasa efferens a zvyšuje reabsorpci sodíku v proximálním tubulu.

Angiotenzin II hraje klíčovou roli při aktivaci vazokonstrikčních látek endotelinu a tromboxanu A₂. Látka saralasin, blokátor receptoru angiotenzinu II, by mohla zmírnit vazokonstrikční účinek angiotenzinu II (11).

Oxid dusnatý hraje teoretickou ochrannou roli proti ischemickému poškození ledvin svým vazodilatačním efektem. Kombinační terapie složená z 5-aminoimidazol-4-karboxamid-1-beta-D-ribo nukleosidu (AICAR) a N-acetylcysteinu (NAC), léků, které inhibují indukci prozánětlivých cytokinů a syntézu oxidu dusnatého a blokují TNF- α , zeslabuje ischemicko-reperfuční poškození u psího modelu při autologní transplantaci ledvin (12, 13).

Dle dostupných studií není přesvědčivý důkaz, že by vazodilatancia (například diltiazem nebo dopamin) měly klinické využití v prevenci nebo léčbě ischemického selhání ledvin u lidí (14–16). Zkouší se vysoce selektivní dopaminový agonista fenoldopam mesylát (17) a antianginózní lék trimetazidin (18), které by mohly mít efekt u pacientů s prodlouženou dobou teplé ischemie. Jsou však potřeba další klinické studie k posouzení efektu.

Obstrukční mechanismus

Při anoxii se pyruvát získaný z glykolýzy nemění na acetylkoenzym A, nedochází k jeho oxidaci v citrátovém cyklu a mění se na laktát, klesá pH a dochází k acidóze buňky.

Za normálních okolností extracelulární tekutina obsahuje vysokou koncentraci sodíku a nízkou koncentraci draslíku. Tento poměr je udržován pomocí sodíkové pumpy (Na⁺ + K⁺ + ATPáza), která využívá energii z adenosintrifosfátu (ATP), který vzniká při oxidativní fosforylaci (19).

Ischemické poškození způsobuje selhání oxidativní fosforylace a vyčerpání ATP, což vede k poruše sodíkové pumpy. Při selhání této pumpy NaCl a voda pasivně difundují do buněk, což vede k buněčnému otoku. Dochází k úniku buněčného draslíku a hořčíku, nastává anaerobní glykolýza a acidóza, je porušena kalciová homeostáza (zvýšení koncentrace kalcia v buňce) a aktivují se lysosomální enzymy. To má za následek buněčnou smrt.

Je narušena reabsorbce sodíku poškozenými epitelovými buňkami tubulů a je zvýšená

koncentrace sodíku v tubulárním lumen. Tato zvýšená koncentrace sodíku vede k polymeraci Tamm-Horsfallova proteinu, který je obvykle vylučován Henleovou kličkou, tvoří gel a ucpává tubuly. Odlopující epitelie spolu s proteiny ve formě odlitků ucpávají sběrné kanálky, dochází ke zpětnému úniku glomerulárního filtrátu do kapilár, což snižuje GF. Při selhání oxidativní fosforylace a vyčerpání ATP dochází k aktivaci škodlivých proteáz a fosfolipáz, které s reperfuzí způsobí poškození tubulárních buněk, tzv. reperfuční poškození (7).

Reperfuční poškození

Po obnovení průtoku krve do ischemické tkáně dochází k sekundárnímu reperfučnímu poškození. To může být ještě více škodlivé než renální ischemie sama, vede k zánětlivé reakci, která zhoršuje místní poškození ledviny, a vyplavením toxinů do krevního řečiště vede k systémovým změnám (6).

Reperfuční poškození může být zprostředkováno několika mechanismy včetně tvorby volných kyslíkových radikálů, poruchou buněčného transportu, kompresí a přetížením kapilár a hyperkoagulací. Dochází k zachycení erytrocytů v zúžených cévách, což může snížit průtok krve ledvinami až o 50 % (20).

V průběhu reperfuze se hypoxantin, produkt ATP degradace, oxiduje na xantin s tvorbou volných radikálů, které způsobují další poškození buněk – oxidaci mastných kyselin v membránových fosfolipidech, oxidaci proteinů a poškození DNA (6).

EXPERIMENTÁLNÍ STUDIE NA LIDSKÝCH A ZVÍŘECÍCH LEDVINÁCH

Experimentální studie na lidských ledvinách (R. Rosetti) prokázala, že buněčná degenerace začíná hlavně v proximálních tubulech po 20–30 minutách ischemie; po více než 60 minutách WI dochází k úplné buněčné degeneraci nefronu. Na základě těchto údajů byl doporučen maximální časový interval pro teplou ischemii ledviny do 30 minut.

Další jeho závěr z pokusů s povrchovým chlazením ledviny s dřevnými teplotami okolo 22 °C je, že studená ischemie není tolerována více než 60–70 minut (2, 21).

V další studii Novick uvádí, že k plnému návratu renálních funkcí po ischemickém poškození trvajícím 20 minut dochází v řádu několika hodin, po ischemii trvající 30 minut dochází k reparaci v řádu několika dní. Po ischemii trvající 60 minut při použití hypotermie dochází k zotavení ledvinových funkcí v řádu týdnů (1).

Další pokusy se studenou ischemií v 70. letech se pokusily definovat optimální teplotu pro prodloužení tolerance ischemie a zároveň prevenci poškození ledvin chladem. K tomuto poškození dochází v důsledku snížení průtoku krve ledvinou a výsledně ke zvýšení vaskulární rezistence způsobené hypotermií. Ward ve svých pokusech na ledvinách psů nedoporučuje chlazení na teploty nižší než 15 °C, neboť nebyly zaznamenány lepší výsledky z hlediska ochrany před ledvinovou ischemií při teplotách pod 15 °C (22).

De Maeyer v roce 1981 na základě výzkumu u krys popisuje optimální přípravu k zabránění ischemického poškození ledvin: dostatečnou předoperační hydrataci, intravenózní použití manitolu a podání zředěného roztokem papaverinu do renální tepny perioperačně (23).

Výzkumy na prasečím modelu naznačují, že doba teplé ischemie v rozmezí 75–90 minut je stále bezpečná pro funkci ledvin. Studie Baldwina (24) naznačuje, že i časy teplé ischemie do 90 minut mohou být dobře snášeny. Ke kompletnímu klinickému a patologickému zotavení po laparoskopické operaci solitární ledviny u prasete došlo do sedmi dní po době teplé ischemie až 90 minut. Další klinické studie budou tedy muset objasnit, zda tato relativně dlouhá doba teplé ischemie je výsledkem příznivého vlivu pneumoperitonea (viz. kapitola o účinku pneumoperitonea a o ischemickém preconditioningu), vlivu pouze přítomnosti solitární ledviny nebo výsledkem špatných výsledků a závěrů předchozích studií.

Nicméně zvířecí modely, i když se blíží lidské fyziologii, je třeba opatrně aplikovat na klinickou humánní praxi.

RESEKCE LEDVIN S TEPLOU ISCHEMIÍ (WI)

Solitární ledvina je často udávána jako ideální model k posouzení maximální doby teplé ischemie (WIT), protože pooperační poškození solitární ledviny nemůže být maskováno kompenzatorní funkcí zdravé kontralaterální ledviny. Nicméně některé studie konstatují, že solitární ledvina je odolnější vůči ischemickému poškození ve srovnání s párovými ledvinami a výsledky studií na solitárních ledvinách mohou vést k nadhodnocení maximální tolerance ledvin k ischemii u pacientů s oběma ledvinami (25, 26).

V roce 2010 analyzovali autoři z Mayo Clinic a Cleveland Clinic skupinu 362 pacientů, kteří podstoupili otevřenou nebo laparoskopickou resekci solitární ledviny s uzavřením hilových cév (průměr WIT 21 minut, rozmezí 4–55 minut). Autoři posuzují hraniční hodnoty WIT a udávají hranici 25 minut WI, kdy nedochází ke krátkodobému ani dlouhodobému poklesu renálních funkcí (27). Stejní autoři v roce 2012 na souboru 362 pacientů se solitární ledvinou dochází k závěru, že pooperační funkce ledviny je závislá na předoperační funkci ledviny, množství zachovaného parenchymu a minimalizaci WIT na dobu kratší než 25 minut (28).

Autoři z Cleveland Clinic v další studii konstatují, že výsledná funkce ledviny koreluje hlavně s objemem zachovaného parenchymu ledviny, kde ischemie hraje sekundární roli. Proto by snaha o maximální šetření parenchymu a precizní provedení resekce měly být prioritou resekcího výkonu (29).

V případech resekce u pacientů s oběma ledvinami je možno konstatovat, že interval doby WI delší než 25–30 minut je spojován se statisticky významnou ztrátou funkce ledvin (30–32).

Hlavně na základě experimentálních studií byla historicky hraniční hodnota WIT udávána do 30 minut (1, 21, 22). Pozdější práce tento časový interval zkrátily a doporučovaly dobu do 20 minut (2, 32, 35). Na základě novějších studií je dnes jako hraniční hodnota doby teplé ischemie uváděna hodnota 25 minut (27, 28, 33).

RESEKCE LEDVIN SE STUDENOU ISCHEMIÍ (CI)

Hypotermie obecně redukuje bazální buněčný metabolismus, energeticky závislé metabolické aktivity buněk a snižuje spotřebu kyslíku a ATP.

Chlazení povrchu ledviny ledovou tříští je nejběžnější technikou využívanou hlavně v otevřené chirurgii. Byly rovněž vyvinuty metody povrchového chlazení pro laparoskopické (robotické) resekce a byly doporučeny, pokud se očekává, že doba WI překročí 25–30 minut. Po působení ledové tříště po dobu přibližně 10 minut mohou být uzavřeny hilové cévy a bezpečný čas CI je doporučován dle novějších prací v rozmezí do 35–44 minut (34–37). V minulosti byla při povrchovém chlazení doporučována maximální doba CI do 60–70 minut (1, 2, 21).

Studená perfuze dutého systému ledviny vyvinutá nejprve při pokusech na psech v 70. letech byla prováděna s cílem nahrazení komplikovaných přístupů, jako je autotransplantace. Tato retrogradní intrakavitární perfuze studeným fyziologickým roztokem vede při laparoskopických resekcích k přijatelným výsledkům i při průměrných časech CI 40 minut (v maximu až 101 minut) (38–41).

Další technika původně vyvinutá pro otevřené resekce je transarteriální chlazení Ringerovým roztokem. To umožňuje ochlazení ledviny o 5 až 10 °C. Teoreticky by toto homogenní chlazení mělo dosáhnout efektivnější ochrany ledviny a menší ischemické a reperfuční poškození než povrchové chlazení, kde je velký rozdíl mezi teplotami v ledvině – udává se heterogenita 5–19 °C (37). Nevýhodou je nutná přítomnost intervenčního radiologa ke katetrizaci renální arterie. Vzhledem k možné diseminaci nádorových buněk však tato metoda není doporučována. Autotransplantace (bench surgery) je technologie běžně používaná v minulosti pro léčbu stenózy renální tepny s možností CI až 2 hodiny (1). V současné době byly autotransplantace dosti opuštěny, ale mohou být použity jako poslední metoda a možnost ve velmi složitých případech (42). Studená ischemie má jasné výhody v ochraně ledvin při dlouhém ischemickém období, ale měla by být použita pouze v případech, kdy je to

zcela nutné. Není zatím žádný jasný důkaz o pooperačním přínosu studené ischemie v časovém intervalu kratším než 30 minut. Toto doporučení je založeno na základě dostupných klinických a experimentálních důkazů. Pouze když se očekává ischemický čas delší než 30 minut, mělo by se CI použít předem (35).

DALŠÍ POSTUPY A METODY POUŽITELNÉ PŘI RESEKCÍCH LEDVIN

Uzavření tepny versus kompletní okluze hilových cév, účinek pneumoperitonea a ischemický preconditioning

Je známo, že současná okluze renální žíly a tepny v průběhu teplé ischemie je škodlivější, než samotné uzavření tepny. Orvieto et al. analyzovali tuto techniku na solitární ledvině u prasete. V této experimentální studii bylo potvrzeno, že uzavření samotné tepny při otevřené operaci lépe chrání ledvinu od teplé ischemie ve srovnání s uzavřením tepny a žíly současně (43). Tato výhoda nebyla pozorována při laparoskopické operaci. Tento jev je vysvětlován tím, že pneumoperitoneum při laparoskopii může zhoršit zpětný venózní tok, čímž dochází ke ztrátě výhody uzavření pouze tepny samotné.

Při uzavírání celého hilového cévního svazku musí být brána v úvahu i možnost peroperačního poranění renální žíly, která je k němu náchylnější, než poranění tepny. Větší riziko poranění renální žíly nebo i tepny je však také při přehnané snaze o preparaci ledvinových cév s cílem izolovaného uzavření tepny oproti kompletnímu uzávěru všech cév s ponecháním určitého množství ochranné tukové tkáně kolem uzavíraných cév.

Z experimentálních postupů možno jmenovat tzv. ischemický preconditioning (ischemická stabilizace). Ischemický preconditioning (IP) je účinná metoda zmírnění ischemie a reperfučního poškození nejen myokardu (jak bylo původně popsáno) (44), ale i dalších orgánů včetně ledvin. IP je stav, kdy buňky vyvinou obranné mechanismy na přežití

v hypoxickém prostředí. Původní hypotéza IP je, že krátké ischemické příhody aplikované na orgán ve skutečnosti chrání (původně myokard) během následné trvalé ischemie. „Stabilizované“ buňky se stávají více tolerantní k ischemii úpravou své energetické rovnováhy, vykazují sníženou potřebu energie, mají lepší elektrolytovou homeostázu a větší toleranci k reperfučnímu poškození volnými kyslíkovými radikály (45). Někteří autoři konstatují, že v průběhu laparoskopie zvýšení nitrobřišního tlaku vlivem pneumoperitonea může vytvořit situaci podobnou IP, která by mohla zvýšit tolerance ledviny k WI a snížit poškození tkáně (46–50). Z tohoto důvodu by bylo teoreticky možné prodloužení WIT při laparoskopickém výkonu oproti otevřené operaci.

Vzhledem k rozporům ve studiích o vlivu pneumoperitonea a zvýšeného intraabdominálního tlaku na ischemii ledviny lze tedy spíše uzavřít, že vliv pneumoperitonea na výsledky resp. průběh ledvinové ischemie je nejistý (6, 24, 28, 33, 43, 51). Prokázaný je vliv pneumoperitonea na ovlivnění hemodynamiky a snížení průtoku krve ledvinami (6, 46).

Manuální komprese parenchymu versus cévní okluze, intermitentní uzavěr proti kontinuálnímu uzavření, selektivní a nulová ischemie

Ruční komprese parenchymu ledviny může snížit ztrátu krve během resekce malých exofytických nádorů, ale tento manévr je možný jen při otevřené resekci nebo při rukou asistované laparoskopii. I když renoprotektivní účinek zatím nebyl potvrzen pomocí klinické studie, může tento manévr snížit riziko cévního poranění v oblasti hilu (51).

Intermitentní uzavěr hilových cév event. s ischemickým preconditioningem ve studiích u zvířat zatím neprokázal přínos pro další funkci ledviny, ale tato možnost je využitelná (52, 53). Někteří autoři však tuto techniku vzhledem ke zvýšení rizika poranění cév, riziku vazospasmu a maskování informací o době trvání ischemie nedoporučují (2).

V poslední době je tendence k provádění laparoskopických či roboticky asistovaných resekcí

ledvin se selektivní nebo nulovou ischemií (zero ischemia), kdy dochází k anatomicky přesné disekci větví renální tepny a s uzavřením pouze větví zásobujících tumor. Lze předpokládat zlepšení funkčních výsledků z hlediska ischemického poškození ledviny (54).

FARMAKOLOGICKÉ MOŽNOSTI OVLIVNĚNÍ ISCHEMIE LEDVIN

Nepostradatelným a jednoduchým nástrojem pro snižování škod ischemie je dostatečná předoperační hydratace pacienta, která zlepší hlavně renální perfuzi.

Důležitou součástí prevence ischemického poškození ledvin během operace je zaručit hemodynamickou stabilitu a udržovat intraoperační krevní tlak na normální úrovni (systolický krevní tlak vyšší než 120 mm Hg, průměrný krevní tlak vyšší než 80 mm Hg), což je hlavním úkolem anesteziologa (2, 35, 51).

Další důležitou možností je stimulace diurézy a peroperační podávání furosemidu, který podpoří diurézu a teoreticky sníží energetickou potřebu buněk ve větvích Henleovy kličky (2, 35, 51). Zatím však není studie, která by potvrdila benefit podání furosemidu po resekcím výkonu na ledvině.

Některá pracoviště stále využívají při resekcích ledvin ke snížení ischemického poškození ledvin parenterálně podaný manitol. Manitol je hyperosmotická látka klinicky užívaná jako osmotické diuretikum nebo expandér extracelulární tekutiny. Hlavní účinek manitolu je na ledvinné glomeruly, systémovou a renální hemodynamiku. Intravenózní podání manitolu vede k velice rychlé diureticko-natriuretické odpovědi, zvýšení osmotického tlaku extracelulární tekutiny a způsobuje přesun tekutiny z intracelulárního prostoru. Manitol působí jako zhášeč volných radikálů, snižuje viskozitu krve, zvyšuje glomerulární filtraci a uvolňuje prostaglandiny I a E. Dle zvyklostí pracoviště bylo podáváno 100–200 ml 15 % manitolu 5–15 minut před okluzí hilových cév (55, 56). V odborné literatuře však není dostupná práce, která by prokázala, že podání manitolu vede k menšímu poškození ledviny

v postischemické fázi, a proto jeho podávání nelze do praxe doporučit.

Jako experimentální přístup lze také označit resekce ledvin prováděné ve farmakologicky navozené hypotenzi (57–59).

Někteří autoři popisují použití ACE inhibitorů – např. enalapril (1,25 mg intravenózně). Je určen k navození vazodilatace, zvyšuje průtok krve ledvinami a zabraňuje vazospazmu při ischemii a manipulaci s ledvinou (35, 60, 61).

Chceme-li zabránit trombóze cév, někteří autoři doporučují použití heparinu (2 000–3 000 IU i.v.) před uzavřením hilových cév (60, 61), nejsou ale k dispozici data, která by prokázala benefit podání heparinu při resekcí ledviny.

Další vazodilatancia – dopamin nebo blokátory kalciových kanálů (diltiazem, verapamil) – jsou testována ve studiích na zvířatech s cílem zabránit akutnímu selhání ledvin a zvýšit renální perfuzi po ischemickém poškození. Zatím tyto látky nedávají velký renoprotektivní účinek a nemají klinický přínos (62, 63). Stejně také renoprotektivní účinek inosinu (nukleosid složený z ribózy a hypoxantinu), který byl před lety popsán, nemá žádný klinický význam pro resekce ledvin (64).

Experimentální studie s využitím kombinační terapie složené z 5-aminoimidazol-4-karboxamid-1-beta-D-ribonukleosidu (AICAR) a N-acetylcysteinu (NAC), léků, které inhibují indukci prozápětlivých cytokinů a syntézu oxidu dusnatého a blokují TNF- α , prokázala zeslabení ischemicko-reperfuční poškození u psiho modelu a zlepšila výsledky při autologní transplantaci ledvin po dlouhodobé studené ischemii (13).

Poslední dobou jsou pokusy i s podáváním inhibitorů PDE-5, které by svým vazodilatačním účinkem a ovlivněním metabolismu oxidu dusnatého mohly zlepšit ischemické poškození ledviny (65).

POROVNÁNÍ RŮZNÝCH OPERAČNÍCH PŘÍSTUPŮ

Otevřená resekce ledviny se stále zdá být zlatým standardem, protože umožňuje většinou přijatelné ischemické časy bez dalších technických složitostí.

Dokonce i u větších nádorů může být resekce provedena v akceptovatelných časech WI do 20 minut (60).

Zejména u solitárních ledvin se otevřená resekce zdá být nejbezpečnějším operačním přístupem s přijatelnými výsledky pooperačních ledvinových funkcí. Zajímavým faktorem, který ovlivňuje pooperační funkci solitární ledviny, je čas od ztráty kontralaterální ledviny. Pacienti s vrozenou solitární ledvinou nebo se ztrátou kontralaterální ledviny delší než jeden rok mají příznivější pooperační renální funkce, což je vysvětlováno vývojem kompenzatorní hypertrofie ledviny, která se vyvíjí v rámci prvního roku po operaci (66).

Laparoskopické resekce lze provádět s přijatelnou dobou teplé ischemie hlavně na pracovištích s velkými zkušenostmi v laparoskopické chirurgii. Dle Guidelines EAU a velké řady studií prokazuje laparoskopická chirurgie delší operační časy a delší dobu ischemie než otevřený přístup (67–71). Negativním aspektem otevřené chirurgie je delší doba hospitalizace, pomalejší rekonvalescence, vyšší potřeba analgetik. Někdy je udávána i vyšší krevní ztráta. Pooperační funkce ledvin se však zdá po obou přístupech stejná (68, 72–74).

Výsledky roboticky asistované resekce potvrzují srovnatelné výsledky a časy s laparoskopickým přístupem, autoři zdůrazňují větší jednoduchost a snadnost roboticky asistované resekce (75, 76).

Poslední dobou jsou vyvíjeny laparoskopické techniky, které snižují čas WI a sblížují časy ischemie s časy při otevřené chirurgii. V praxi je využívána technika „early unclamping“, kdy se při uzavření hilu po excizi tumoru provede pouze sutura první vrstvy, již jsou ošetřeny všechny větší cévy, poté se uvolní hilové cévy a sutura okrajů resekováného parenchymu se provádí již na perfundované ledvině (77, 78). K minimalizaci ischemického poškození je využívána i již dříve uváděná metoda selektivní a nulové ischemie. Důležitá je koncentrace pacientů do center, která mají s laparoskopickou nebo roboticky asistovanou resekcí dostatečné zkušenosti.

Nejdůležitějším aspektem všech operačních technik je usilovat o omezenou dobu ischemie bez snížení nároku na onkologickou bezpečnost a radikalitu operace.

SLEDOVÁNÍ POOPERAČNÍ FUNKCE LEDVIN

Dynamická funkční scintigrafie ledvin (DRS – dynamic renal scintigraphy) je vyšetření, které ve svém výsledku poskytuje obrazovou informaci o funkčním parenchymu ledvin a navazujících močových cestách. Umožňuje posoudit funkci ledvin nebo jejich částí a vyhodnotit odtokové poměry.

Scintigrafie ledvin s techneciem-99m-mercaptoacetyltryglycinem (MAG3) je v současné době nejlepší vyšetření pro přesné určení ztráty ledvinové funkce po resekci tkáně a v souvislosti s ischemickým poškozením (59). Na základě scintigrafického vyšetření s MAG 3 ukázaly klinické studie, že k pooperačnímu zotavení funkce ledvin dochází během prvního roku po resekci ledviny (60). Dynamická scintigrafie ledvin s MAG3 je však poměrně nákladné a zatěžující vyšetření, které není úplně vhodné pro běžné sledování funkce ledviny.

K odhadu funkce ledviny při resekci solitární ledviny je možno použít stanovení koncentrace sérového kreatininu, v případě zdravé kontralaterální ledviny je však pro odhad funkce ledvin tato metoda nepřesná.

K základním metodám funkčního vyšetření ledvin patří **vyšetřování glomerulární filtrace** (GF), kdy stupeň snížení GF slouží jako klasifikační marker stupně závažnosti poškození ledvin. V současné době užíváme ke stanovení GF metod přímých, založených na principech stanovených Rehbergem či metod výpočtových, vycházejících z hodnoty sérového kreatininu a dalších proměnných faktorů (věk, hmotnost, urea, albumin, pohlaví, rasa apod.).

Clearance inulinu poskytuje nejpravdivější hodnotu GF, vyžaduje však přesné a metodicky poměrně náročné laboratorní vyšetření za standardních podmínek hydratace. **Stanovení koncentrace cystatinu C v séru** je užíváno i při rychlých změnách GF. Cystatin C je polypeptid vytvářený všemi jadernými buňkami, volně prochází glomerulární membránou a je zachycován tubulárními buňkami. Očišťování extracelulární tekutiny od cystatinu C je přímo úměrné GF. Pro výpočet GF z koncentrace cystatinu C v séru se používá rovnice dle Grubba.

Cílem všech **výpočtových metod odhadu glomerulární filtrace (eGF)** je provedení bez sběru moči. Přesný sběr moči představuje největší zdroj chyb při běžném stanovení. Další možnou chybou je nepřesné stanovení kreatininu, které je ovlivněno svalovou hmotou, nutricí a přítomností Jaffého pozitivních chromogenů (např. glukóza, kyselina askorbová, kyselina močová, acetacetát, pyruvát). Je snaha o zavedení stanovení eGF pomocí vzorců MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), které poskytují výsledky bližší skutečné hodnotě GF (35, 79).

Pooperační funkce ledviny je závislá na předoperační GF, velikosti tumoru a množství resekované tkáně ledviny (ztracený parenchym), době teplé (studené) ischemie a ischemizaci části parenchymu ledviny stehy (s následnou fibrózou) (29, 80).

Probíhají studie nových biomarkerů ke sledování akutního poškození ledvin a selhání ledvin. Následující biomarkery v séru a moči mohou do určité míry detekovat poškození ledvin, zatím však nemají klinický význam: Na + / H + – exchanger isoform 3, NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), protein 1 ledvinového poškození, proatrial natriuretický peptid, N-acetyl-β-D-glukózaminidáza (NAG) a KIM-1 (kidney injury molecule) (35, 81, 82). Jsou nutné další studie k potvrzení významu těchto molekul pro klinickou praxi.

ZÁVĚR

Kromě onkologického a chirurgického výsledku operace je pooperační funkce ledvin ústředním tématem resekčních výkonů na ledvině. Je nutné již před výkonem určit optimální operační postup, což vyžaduje velké zkušenosti od operátora. Pooperační funkce ledviny je závislá na předoperační funkci ledviny, množství zachovaného parenchymu a minimalizaci doby teplé ischemie. Pokud předpokládáme použití ischemie, nádor by měl být odstraněn v nejkratší možné době. Obecně je doporučován čas kratší než 25 minut teplé ischemie (warm ischemia – WI) bez ohledu na typ chirurgického přístupu.

Studená ischemie (cold ischemia – CI) má jasné výhody v ochraně ledvin při dlouhém ischemickém období, ale měla by být použita pouze v případech, kdy je to zcela nutné. Pokud se očekává ischemický čas delší než 30 minut, mělo by se CI použít předem. K možným druhům chlazení při resekčních výkonech patří metoda in situ studené arteriální perfuze, povrchové chlazení ledovou tříští, retrográdní perfuze dutého systému nebo ex situ studená arteriální perfuze s autotransplan-

tací. Technika metod CI závisí na předoperačním hodnocení, chirurgické technice (otevřená, laparoskopická nebo robotická operace) a zvyklostech pracoviště. CI může být dle závislosti na způsobu chlazení tolerována až do doby dvou hodin (u ex situ arteriální perfuze s autotransplantací). Stále však platí, že doba CI by měla být co nejkratší, u nejvíce rozšířené techniky chlazení pomocí ledové tříště je doporučována dle literárních údajů bezpečná doba CI v rozmezí do 35–44 minut.

LITERATURA

1. **Novick AC.** Renal hypothermia: in vivo and ex vivo. *Urol Clin North Am* 1983; 10: 637–644.
2. **Marberger M.** Renal ischemia: not a problem in laparoscopic partial nephrectomy? *BJU Int* 2007; 99: 3–4.
3. **Šváb J.** Resekce ledvin, Státní zdravotnické nakladatelství, 1961.
4. **Nishikido M, Noguchi M, Koga S, et al.** Kidney transplantation from non-heart-beating donors: analysis of organ procurement and outcome. *Transplant Proc* 2004; 36: 1888–1890.
5. **McDougall WS.** Renal perfusion/reperfusion injuries. *J Urol* 1988; 140: 1325–1330.
6. **Secin FP.** Importance and limits of ischemia in renal partial surgery: experimental and clinical research. *Adv Urol* 2008: 102461.
7. **Abuelo JG.** Normotensive ischemic acute renal failure. *The New England Journal of Medicine* 2007; 357, 8: 797–805.
8. **Donnahoo KK, Meldrum DR, Shenkar R, et al.** Early renal ischemia, with or without reperfusion, activates NFκB and increases TNF-α bioactivity in the kidney. *J Urol* 2000; 163, 4: 1328–1332.
9. **Donnahoo KK, Shames BD, Harken AH, Meldrum DR.** Review article: the role of tumor necrosis factor in renal ischemia-reperfusion injury. *J Urol* 1999; 162, 1: 196–203.
10. **Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV.** Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; 334, 22: 1448–1460.
11. **Newaz MA, Oyekan AO.** Vascular responses to endothelin-1, angiotensin-II, and U46619 in glycerol-induced acute renal failure. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2001; 38, 4: 569–577.
12. **Kourembanas S, McQuillan LP, Leung GK, Faller DV.** Nitric oxide regulates the expression of vasoconstrictors and growth factors by vascular endothelium under both normoxia and hypoxia. *Journal of Clinical Investigation* 1993; 92, 1: 99–104.
13. **Lin A, Sekhon C, Sekhon B, et al.** Attenuation of ischemia-reperfusion injury in a canine model of autologous renal transplantation. *Transplantation* 2004; 78, 5: 654–659.
14. **Hernandez A, Light JA, Barhyte DY, Mabudian M, Gage F.** Ablating the ischemia-reperfusion injury in nonheart-beating donor kidneys. *Transplantation* 1999; 67, 2: 200–206.
15. **Chiu C, Sievert KD, Dahms S, Bretan P.** Intraoperative reperfusion blood flow predicts post warm ischemic kidney transplant survival and efficacy of preservation maneuvers. *Transplantation Proceedings* 1999; 31, 1–2: 1049–1050.
16. **O'Hara JF, Hsu THS, Sprung JJB, et al.** The effect of dopamine on renal function in solitary partial nephrectomy surgery. *Journal of Urology* 2002; 167, 1: 24–28.
17. **Gilbert TB, Hasnain JU, Flinn WR, et al.** Fenoldopam infusion associated with preserving renal function after aortic cross-clamping for aneurysm repair. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 2001; 6, 1: 31–36.

18. **Cau J, Favreau F, Tillement JP, et al.** Trimetazidine reduces early and long-term effects of experimental renal warm ischemia: a dose effect study. *Journal of Vascular Surgery* 2008; 47, 4: 852–860.
19. **Belzer FO, Southard JH.** Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation* 1988; 45, 4: 673–676.
20. **Brasile L, Green E, Haisch C.** Warm ex vivo perfusion prevents reperfusion injury in warm ischemically damaged kidneys, *Transplantation Proceedings* 1997; 29, 8: 3422–3423.
21. **Rosetti SR.** Impact of acute ischemia on human kidney. In: Marberger M, Dreikorn K, editors. *Renal preservation*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1983: 21–35.
22. **Ward JP.** Determination of the optimum temperature for regional renal hypothermia during temporary renal ischaemia. *Br J Urol* 1975; 47: 17–24.
23. **De Maeyer P, Oosterlinck W, De Sy W.** Prevention on vasospasms during extensive renal surgery. An experimental study in rats. *Eur Urol* 1981; 7: 224–226.
24. **Baldwin DD, Maynes LJ, Berger KA, et al.** Laparoscopic warm renal ischemia in the solitary porcine kidney model. *Urology* 2004 Sep; 64(3): 592–597.
25. **Askari A, Novick AC, Stewart BH, Straffon RA.** Surgical treatment of renovascular disease in the solitary kidney: results in 43 cases. *J Urol* 1982; 127: 20–22.
26. **Jablonski P, Howden B, Rae D, et al.** The influence of the contralateral kidney upon recovery from unilateral warm renal ischemia. *Pathology* 1985; 17: 623–627.
27. **Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, et al.** Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur Urol* 2010; 58: 340–345.
28. **Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, et al.** Renal function after partial nephrectomy: effect of warm ischemia relative to quantity and quality of preserved kidney. *Urology* 2012; 79: 356–360.
29. **Mir MC, Campbell RA, Sharma N, et al.** Parenchymal volume preservation and ischemia during partial nephrectomy: functional and volumetric analysis. *Urology* 2013; 82: 263–268.
30. **Pouliot F, Pantuck A, Imbeault A, et al.** Multivariate analysis of the factors involved in loss of renal differential function after laparoscopic partial nephrectomy: a role for warm ischemia time. *Can Urol Assoc J* 2011; 5: 89–95.
31. **Porpiglia F, Fiori C, Bertolo R, et al.** The effects of warm ischaemia time on renal function after laparoscopic partial nephrectomy in patients with normal contralateral kidney. *World J Urol* 2012; 30: 257–263.
32. **Funahashi Y, Hattori R, Yamamoto T, Kamihira O, Kato K, Gotoh M.** Ischemic renal damage after nephron-sparing surgery in patients with normal contralateral kidney. *Eur Urol* 2009; 55: 209–215.
33. **Volpe A, Blute ML, Ficarra V, et al.** Renal Ischemia and Function After Partial Nephrectomy: a Collaborative Review of the Literature. *Eur Urol* 2015, in print.
34. **Thompson RH, Frank I, Lohse CM, et al.** The impact of ischemia time during open nephron sparing surgery on solitary kidneys: a multiinstitutional study. *J Urol* 2007; 177: 471–476.
35. **Becker F, Van Poppel H, Hakenberg OW, et al.** Assessing the impact of ischaemia time during partial nephrectomy. *Eur Urol*. 2009 Oct; 56(4): 625–634.
36. **Iida S, Kondo T, Amano H, et al.** Minimal effect of cold ischemia time on progression to late-stage chronic kidney disease observed long term after partial nephrectomy. *Urology* 2008; 72: 1083–1088.
37. **Gill IS, Abreu SC, Desai MM, et al.** Laparoscopic ice slush renal hypothermia for partial nephrectomy: the initial experience. *J Urol* 2003; 170: 52–56.
38. **Janetschek G.** Laparoscopic nephron sparing surgery: ischemic renal damage. *Curr Opin Urol* 2006; 16: 45–46.
39. **Janetschek G, Abdelmaksoud A, Bagheri F, Al-Zahrani H, Leeb K, Gschwendtner M.** Laparoscopic partial nephrectomy in cold ischemia: renal artery perfusion. *J Urol* 2004; 171: 68–71.

40. Landman J, Rehman J, Sundaram CP, et al. Renal hypothermia achieved by retrograde intracavitary saline perfusion. *J Endourol* 2002; 16: 445–449.
41. Landman J, Venkatesh R, Lee D, et al. Renal hypothermia achieved by retrograde endoscopic cold saline perfusion: technique and initial clinical application. *Urology* 2003; 61: 1023–1025.
42. Kemmer H, Siemer S, Stockle M. Nephrectomy, work bench surgery and autotransplantation: a case of a solitary left kidney with an extensive centrally located renal cell carcinoma and a tumour thrombus entering the vena cava. *Eur Urol* 2007; 52: 1518–1520.
43. Orvieto MA, Zorn KC, Mendiola F, et al. Recovery of renal function after complete renal hilar versus artery alone clamping during open and laparoscopic surgery. *J Urol* 2007; 177: 2371–2374.
44. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74, 5: 1124–1136.
45. Pasupathy S, Homer-Vanniasinkam S. Ischaemic preconditioning protects against ischaemia/reperfusion injury: emerging concepts. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2005; 29, 2: 106–115.
46. Linares Quevedo AI, Burgos Revilla FJ, Villafruela Sanz JJ, et al. Comparative analysis about hemodynamic and renal blood flow effects during open versus laparoscopic nephrectomy. An experimental study. *Actas Urologicas Españolas* 2007; 31, 4: 382–393.
47. Toosy N, McMorris ELJ, Grace PA, Mathie RT. Ischaemic preconditioning protects the rat kidney from reperfusion injury. *BJU International* 1999; 84, 4: 489–494.
48. Yilmaz S, Koken T, Tokyol C, et al. Can preconditioning reduce laparoscopy-induced tissue injury? *Surgical Endoscopy* 2003; 17, 5: 819–824.
49. Ates E, Yilmaz S, Ihtiyar E, Yasar B, Karahuseyinoglu E. Preconditioning-like amelioration of erythropoietin against laparoscopy-induced oxidative injury. *Surgical Endoscopy* 2006; 20, 5: 815–819.
50. Cevrioglu AS, Yilmaz S, Koken T, et al. Comparison of the effects of low intraabdominal pressure and ischaemic preconditioning on the generation of oxidative stress markers and inflammatory cytokines during laparoscopy in rats. *Human Reproduction* 2004; 19, 9: 2144–2151.
51. Simmons MN, Schreiber MJ, Gill IS. Surgical renal ischemia: a contemporary overview. *J Urol* 2008; 180: 19–30.
52. McLoughlin GA, Heal MR, Tyrell IM. An evaluation of techniques used for the production of temporary renal ischaemia. *Br J Urol* 1978; 50: 371–375.
53. Orvieto MA, Zorn KC, Mendiola FP, et al. Ischemia preconditioning does not confer resilience to warm ischemia in a solitary porcine kidney model. *Urology* 2007; 69: 984–987.
54. Ng CK, Gill IS, Patil MB, et al. Anatomic renal artery branch microdissection to facilitate zero-ischemia partial nephrectomy. *Eur Urol* 2012 Jan; 61(1): 67–74.
55. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. *Cambell-Walsh Urology*, 10th ed., Philadelphia, PA: Saunders Elsevier 2012, 1598–1625.
56. Nissenson AR, Weston RS, Kleeman CR. Mannitol. *West J Med* 1979 Oct, 131, 277–284.
57. Gill IS, Eisenberg MS, Aron M, et al. Zero ischemia partial nephrectomy: novel laparoscopic and robotic technique. *Eur Urol* 2011; 59: 128–134.
58. Papalia R, Simone G, Ferriero M, et al. Evaluation of renal function under controlled hypotension in zero ischemia robotic assisted partial nephrectomy. *Kidney Blood Press Res*. 2013; 38(2–3): 181–185.
59. Papalia R, Simone G, Ferriero M, et al. Laparoscopic and robotic partial nephrectomy with controlled hypotensive anesthesia to avoid hilar clamping: feasibility, safety and perioperative functional outcomes. *J Urol* 2012 Apr; 187(4): 1190–1194.
60. Becker F, Siemer S, Humke U, Hack M, Ziegler M, Stockle M. Elective nephron sparing surgery should become standard treatment for small unilateral renal cell carcinoma: long-term survival data of 216 patients. *Eur Urol* 2006; 49: 308–313.

61. Humke U, Uder M. Renovascular hypertension: the diagnosis and management of renal ischemia. *BJU Int* 1999; 84: 555–569.
62. Chiu C, Sievert KD, Dahms S, Bretan Jr P. Intraoperative reperfusion blood flow predicts post warm ischemic kidney transplant survival and efficacy of preservation maneuvers. *Transplant Proc* 1999; 31: 1049–1050.
63. O'Hara Jr JF, Hsu TH, Sprung J, Cywinski JB, Rolin HA, Novick AC. The effect of dopamine on renal function in solitary partial nephrectomy surgery. *J Urol* 2002; 167: 24–28.
64. Fitzpatrick JM, Wallace DM, Whitfield HN, Watkinson LE, Fernando AR, Wickham JE. Inosine in ischaemic renal surgery: long-term follow-up. *Br J Urol* 1981; 53: 524–527.
65. Kyriazis I, Kagadis GC, Kallidonis P, et al. PDE5 inhibition against acute renal ischemia reperfusion injury in rats: does vardenafil offer protection? *World J Urol* 2013 Jun; 31(3): 597–602.
66. Fergany AF, Saad IR, Woo L, Novick AC. Open partial nephrectomy for tumour in a solitary kidney: experience with 400 cases. *J Urol* 2006; 175: 1630–1633.
67. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014 Update. *Eur Urol* 2015 May; 67(5): 913–924.
68. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007 Jul; 178(1): 41–46.
69. Lane BR, Gill IS. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol* 2010 Feb; 183(2): 473–479.
70. Gong EM, Orvieto MA, Zorn KC, et al. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *J Endourol* 2008 May; 22(5): 953–957.
71. Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, et al. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 Patients. *Eur Urol* 2009 May; 55(5): 1171–1178.
72. Porpiglia F, Volpe A, Billia M, Scarpa RM. Laparoscopic versus open partial nephrectomy: analysis of the current literature. *Eur Urol* 2008; 53: 732–743.
73. Riggs SB, Larochelle JC, Belldgrun AS. Partial nephrectomy: a contemporary review regarding outcomes and different techniques. *Cancer J* 2008; 14: 302–307.
74. Hora M, Klečka J, Üрге T, Ferda J, Hes O, Eret V. Laparoskopická resekcje tumorů ledvin, *Ces Urol*, 2006, 10(1): 32–39.
75. Aron M, Koenig P, Kaouk JH, NguyenMM, Desai MM, Gill IS. Robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a matched-pair comparison from a high-volume centre. *BJU Int* 2008; 102: 86–92.
76. Kaul S, Laungani R, Sarle R, et al. Da Vinci-assisted robotic partial nephrectomy: technique and results at a mean of 15 months of follow-up. *Eur Urol* 2007; 51: 186–192, discussion 191–192.
77. Nguyen MM, Gill IS. Halving the ischemia time during laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol* 2008; 179: 627–632.
78. Baumert H, Ballaro A, Shah N, et al. Reducing warm ischaemia time during laparoscopic partial nephrectomy: a prospective comparison of two renal closure techniques. *Eur Urol* 2007; 52: 1164–1169.
79. Zima T, Teplan V, Tesař V, et al. Recommendation of the Czech Nephrological Society and Czech Society of Clinical Biochemistry for examination of glomerular filtration. *Klin. Biochem. Metab.* 2009; 17(38), 2: 111–119.
80. Simmons MN, Hillyer SP, Lee BH, Fergany AF, Kaouk J, Campbell SC. Functional recovery after partial nephrectomy: effects of volume loss and ischemic injury. *J Urol* 2012 May; 187(5): 1667–1673.
81. Trof RJ, Di Maggio F, Leemreis J, Groeneveld ABJ. Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock* 2006; 26: 245–253.
82. Arellano-Buendía AS, García-Arroyo FE, Cristóbal-García M, et al. Urinary excretion of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in diabetic rats. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 961326: 11.

FYZIOTERAPIE V LÉČBĚ INKONTINENCE MOČI U ŽEN

PHYSIOTHERAPY IN TREATING URINARY INCONTINENCE IN WOMEN

Jan Krhut^{1,2}, Romana Holaňová³, Marcel Gärtner⁴, David Míka^{1,2}

¹Urologické oddělení, FN Ostrava

²Katedra chirurgických oborů LF OU Ostrava

³Klinika léčebné rehabilitace, FN Ostrava

⁴Gynekologicko-porodnická klinika LF OU a FN Ostrava

Došlo: 14. 1. 2015

Přijato: 28. 2. 2015

Kontaktní adresa:

doc. MUDr. Jan Krhut, Ph.D.

Urologické oddělení,

Fakultní nemocnice Ostrava

Tř. 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava – Poruba

e-mail: jan.krhut@fno.cz

Střet zájmů: žádný

Prohlášení o podpoře:

Zpracování tohoto sdělení nebylo podpořeno žádnou společností.

SOUHRN

Krhut J, Holaňová R, Gärtner M, Míka D. Fyzioterapie v léčbě inkontinence moči u žen.

Inkontinence moči patří k nejčastějším zdravotním problémům zejména ženské populace, kterým trpí v celosvětovém měřítku stamilióny lidí. Zejména v posledních dvou desetiletích jsme svědky rostoucího zájmu o tuto problematiku jak ze strany odborné, tak i laické veřejnosti.

Nejčastějšími formami inkontinence, se kterými se v praxi setkáváme, jsou stresová a urgentní inkontinence.

Fyzioterapie hrála v léčbě inkontinence vždy spíše okrajovou úlohu a tradičně byla indikována pouze v léčbě stresové formy.

Práce předkládá nový pohled na roli fyzioterapie v léčbě močové inkontinence. Díky pokrokům v posledních letech je dnes na správně indikovanou a kvalifikovaně prováděnou fyzioterapii pohlíženo jako na plnohodnotnou a široce použitelnou metodu léčby jak stresové, tak urgentní inkontinence a hyperaktivního měchýře (symptomový komplex zahrnující závažné urgencye, zpravidla provázené frekvencemi a někdy též urgentní inkontinencí).

KLÍČOVÁ SLOVA

Stresová inkontinence, hyperaktivní měchýř, fyzioterapie, svaly pánevního dna, behaviorální terapie.

SUMMARY

Krhut J, Holaňová R, Gärtner M, Míka D. Physiotherapy in treating urinary incontinence in women.

Urinary incontinence is one of the most common health problems especially in the female population. Globally hundreds of millions of people suffer from urinary incontinence. Over the last two decades, we have witnessed a growing interest in this field by both health care professionals and the general public. The main two forms of in-

tinence are stress urinary incontinence and urge incontinence. Physiotherapy played in the treatment of incontinence always rather marginal role and traditionally was recommended only for the treatment of stress urinary incontinence. This paper presents a new perspective on the role of physiotherapy in the treatment of urinary incontinence. Thanks to advances our knowledge in recent years, physical therapy is now regarded as a fully-fledged and widely applicable method of treatment for both stress and urinary incontinence, as well as an overactive bladder (symptom complex characterized by urgency, with or without urge incontinence, usually associated with frequency).

KEY WORDS

Stress urinary incontinence, overactive bladder, physiotherapy, pelvic floor muscles, behavioral treatment.

.....

ÚVOD

Inkontinence moči patří k nejčastějším zdravotním problémům zejména ženské populace, kterým trpí v celosvětovém měřítku stamilióny lidí. Nejčastěji je udávána prevalence 10–45 % ženské dospělé populace (1). Není sice spojena s vysokou morbiditou, či mortalitou, má však zásadní vliv na kvalitu života postižených pacientů.

Fyzioterapie je v současné době jednou ze standardních metod léčby ženské inkontinence. Dle doporučení Mezinárodní organizace pro kontinenci (ICS) by měla být považována za léčbu první volby (2).

Přesto jí není věnována dostatečná pozornost ze strany urologů. Práce předkládá současný pohled na roli fyzioterapie v léčbě močové inkontinence. Díky pokrokům v posledních letech je dnes na správně indikovanou a kvalifikovaně prováděnou fyzioterapii pohlíženo jako na plnohodnotnou a široce použitelnou metodu léčby jak stresové inkontinence, tak hyperaktivního měchýře (overactive bladder – OAB).

HISTORIE FYZIOTERAPIE V LÉČBĚ INKONTINENCE

První prvky fyzioterapie zavedl do léčby močové inkontinence v r. 1948 americký gynekolog Arnold Kegel (3). Spočívala v několika rychlých kontrakcích svalů pánevního dna (PD) za sebou, jejichž intenzita a efektivita byla kontrolována prstem zavedeným do vaginálního introitu. Úspěšnost této metody udával Kegel až 84 %. Další autoři pak původní cvičení dále rozpracovali (4, 5).

Další zlepšení efektivity cvičení svalů PD přineslo využití manometrického nebo elektromyografického bio-feedbacku (6). Od sedmdesátých let se uplatňuje ve fyzioterapii močové inkontinence povrchová i dutinová (anální, vaginální) elektrostimulace ve snaze dosáhnout silnější kontrakce svalů PD (7).

Další metodou bylo cvičení PD pomocí vaginálních konusů zavedených do klinické praxe Plevnikem v r. 1985 (8).

Ten navrhoval jejich využití nejen v terapii, ale i ke kvantifikaci síly kontrakce pánevního svalstva. Originální Plevnikova sada obsahovala celkem devět konusových těles stejného tvaru a objemu, ale rozdílných hmotností od 20 do 100 g. Konusy se zavádí do pochvy, kde svojí hmotností vyvolávají jak pasivní (reflexní), tak i aktivní kontrakci svalů PD. Zaváděly se většinou dvakrát denně na dobu 15–30 minut a pacientka měla za úkol, udržet je v pochvě při běžné denní aktivitě.

Nový přístup prezentoval v r. 1996 Miller se svým „Knack“ principem, který spočívá v kontrakci svalového dna pánevního cíleně pouze během zvýšení abdominálního tlaku s cílem zabránit úniku moči (9).

Do konce minulého století byla fyzioterapie považována za metodu účinnou pouze v léčbě stresové inkontinence. V současné době se tento pohled začíná radikálně měnit.

TEORETICKÁ VÝCHODISKA FYZIOTERAPIE STRESOVÉ INKONTINENCE

Reflexní kontrakce svalů pánevního dna

Podle současných poznatků je reflexní kontrakce svalů PD přirozenou obranou proti úniku moči. Reflexní kontrakce PD předchází zvýšení intravezikálního tlaku asi o 200–240 ms. Volní kontrakce PD dále potencuje tento reflexní obranný mechanismus a představuje efektivní způsob udržení stresové kontinence (10).

Podpurná role svalstva pánevního dna pro bázi a hrdlo močového měchýře

Svalstvo PD poskytuje podporu báze a hrdla močového měchýře, přičemž omezuje jejich pohyb kaudálním směrem při zvýšení intraabdominálního tlaku. Tento pasivní tlak svalstva PD rovněž přispívá ke zlepšení kontinence. Fyzioterapie zvyšuje klidový tlak svalů PD, ale i maximální volní kontrakci a délku kontrakce pánevních svalů.

TEORETICKÁ VÝCHODISKA FYZIOTERAPIE HYPERAKTIVNÍHO MĚCHÝŘE

Barringtonova teorie

Podle Barringtonovy hypotézy vede k zesílení kontrakce detruzoru i podráždění receptorů proximální uretry první dávkou moči, která se v ní ocitá na počátku mikce (11). Tento systém pozitivní zpětné vazby je základem úplného vyprázdnění močového měchýře, jeho nevýhodou však je jeho značná vulnerabilita. Negativní význam má tento reflex zejména u žen, které na podkladě insuficience PD trpí tzv. vezikalizací uretry – tedy nedostatečným uzavřením její proximální části. Moč, která vniká do proximální uretry, spouští de facto mikční reflex, což se klinicky projevuje jako urgentní nucení na močení. Cíleným stahem svalů PD dojde ke změně polohy vezikouretrální junkce a uzavření proximální uretry, jak bylo opakovaně demonstrováno s využí-

tím perineální sonografie (12). Dosáhneme-li tedy adekvátní kontrakce svalů PD, dojde k uzavření proximální uretry a rozbíhající se mikční reflex lze inhibovat.

Shafikova teorie

Shafikova teorie vychází z faktu, že oblast proximální uretry i měchýře je inervována sympatikem, ale zatímco odpovědí na podráždění alfa-adrenergických receptorů hrdla močového měchýře a proximální uretry je kontrakce, odpovědí na podráždění beta-adrenergických receptorů měchýře jeho relaxace. Shafik ve své práci dokazuje, že podráždění alfa-receptorů hrdla močového měchýře cílenou kontrakcí PD vede současně i k podráždění beta-adrenergických receptorů v měchýři s následnou inhibicí detruzoru (13).

Klinicky lze tedy aktivní kontrakcí svalů pánevního dna inhibovat kontrakci detruzoru prostřednictvím podráždění sympatiku.

Integrální teorie

V r. 1993 publikovali Petros a Ulmsten tzv. integrální teorii (14), ve které vycházejí z deLanceyho anatomických studií (15, 16).

Podle této teorie hraje v mechanismu kontinence klíčovou úlohu pochva a její fixační aparát. Pochva je v této teorii přirovnávána k „houpací síti“ (hammock), na níž spočívají orgány malé pánve, tedy i močový měchýř.

Dojde-li k poruše funkce pochvy jako horizontální opory orgánů malé pánve (nejčastěji na podkladě poruchy vazivového fixačního aparátu, kterým se pochva upíná ke skeletu pánve a diafragma urogenitale), je následkem porucha statiky orgánů malé pánve. Cholinergní receptory močového měchýře se vyznačují vysokou dynamickou senzitivitou, a proto, není-li poskytována močovému měchýři adekvátní podpora pochvou, může dojít daleko snadněji k jejich nadprahové excitaci a provokaci kontrakce detruzoru. Kontrakcí svalů PD lze bazi močového měchýře stabilizovat a tím i snížit excitabilitu cholinergních receptorů močového měchýře.

HLAVNÍ PRINCIPY SOUČASNÉ FYZIOTERAPIE

Edukace pacientky

V důkladném poučení pacientky je spatřován jeden ze základních článků léčebného algoritmu a jeden z hlavních předpokladů úspěchu fyzioterapie. Pacientka by měla být rámcově poučena o anatomii a fyziologii dolního močového traktu a PD, základních rysech patofyziologie inkontinence a metodách a cílech fyzioterapie. Podrobně je pacientce vysvětlen účel a způsob provedení vstupního vyšetření PD.

Pacientku také upozorníme, že první výsledky komplexní léčby lze očekávat až po cca 6–8 týdnech, abychom předešli případné ztrátě motivace a spolupráce.

Edukační pohovor je nezbytný rovněž pro navázání osobního kontaktu s pacientkou na bázi důvěry a korektnosti.

Behaviorální opatření

Nedílnou součástí fyzioterapie jsou režimová opatření, všeobecná doporučení a motivace pacientky. Nejčastěji nabádáme pacientky k redukci tělesné hmotnosti v případě nadváhy, doporučujeme péči o pravidelnou a spíše měkkou stolici, dostatečný příjem tekutin. Pacientky by se měly vyvarovat obou extrémů stran tělesné námahy a zátěže PD – škodlivé je jak jednostranné dlouhodobé namáhání (dlouhodobě opakované zvedání těžkých předmětů v zaměstnání), tak i nečinnost (sedavé zaměstnání). Mladším aktivním ženám doporučujeme přiměřenou sportovní aktivitu. Samozřejmostí je instruktáž o správných pohybových stereotypch. Doporučujeme také např. osvojit si kašel a kýčání s rotovanou hlavou, aby se tak zmenšil tlak na PD. Cílevědomě vedeme pacientky k tomu, aby se tato opatření stala součástí jejich denního života.

Terapie na základě kineziologického vyšetření

Abychom zajistili co nejlepší podmínky pro vlastní práci svalů PD, je třeba optimalizovat stav **celého** pohybového aparátu. Máme na paměti zejména roli svalových zřetězení, roli PD v kontextu hlu-

bokého stabilizačního systému, vliv případných kloubních blokad atd. Tento holistický přístup je pravděpodobně největší změnou ve fyzioterapii inkontinence posledních let.

Terapie zaměřená na svaly pánevního dna

Asi 30–40 % pacientek nedokáže plně aktivizovat svalstvo PD, přestože u nich není patrný organický deficit ve smyslu atrofie svalstva nebo poruchy jeho inervace. Nejčastěji aktivují abdominální, glutéální nebo adduktorovou muskulaturu s minimální nebo nulovou aktivitou svalů PD.

Zaměřujeme se tedy na nácvik schopnosti izolované kontrakce svalů PD, a to v koordinaci s dechem. Po zvládnutí vedeme pacientku ke koordinaci svalů pánevního dna s funkčně spojenými svalovými skupinami a znovuzapojení svalů PD do pohybových stereotypů.

Cílem není prosté zvýšení síly svalů PD, ale naučit pacientky svalstvo pánevního dna využívat ke kontrole kontinence moči podle principu „find and use“ (17).

Nácvik cílené kontrakce svalů pánevního dna lze doplnit biofeedbackem.

V další fázi pak toto pacientky vědomě využívají vždy při zvýšení intraabdominálního tlaku (kašel, kýčání, zvedání těžkých předmětů). V ideální situaci se snažíme dosáhnout toho, aby pacientka aktivovala svaly PD v zátěžových situacích mimovolně.

Fyzioterapie hyperaktivního měchýře

Základem fyzioterapie v indikaci OAB je dosažení schopnosti pacientky volně aktivovat PD a pomocí jeho kontrakce potlačit pocit nucení na močení. V první fázi je tedy nutno stejně jako u terapie stresové inkontinence naučit pacientku volně, cíleně a izolovaně aktivovat svaly PD. Ve chvíli, kdy toto dokáže, je možno přistoupit k další fázi terapie, kterou lze označit jako behaviorální nadstavbu.

Jejím základem je mikční trénink na základě mikční karty. V první fázi doporučujeme pacientkám mikci „podle hodin“ – stanovíme intervaly v rozmezí 15 minut až 1 hodiny přiměřeně podle údajů získaných mikční kartou. Cílem je, aby se pacientka snažila vydržet stanovený čas nemočit.

Pocity nucení na močení se snaží překonat kontrakcí svalů PD. V noci tyto intervaly nestanovujeme. Ve třetí fázi pak nabádáme pacientky k vědomému prodlužování intervalů mezi močením za občasněho vedení mikční karty, která umožňuje kontrolu dosažených výsledků. Většina autorů doporučuje 4–6týdenní edukační cyklus po zvládnutí elementární práce se svaly PD.

VÝSLEDKY FYZIOTERAPIE

Efekt fyzioterapie při respektování správné indikace a správného provedení je dostatečně prokázán. Například Bo uvádí 17 x větší pravděpodobnost vyléčení inkontinence fyzioterapií ve srovnání s placebem („no-treatment“) (18).

LIMITACE FYZIOTERAPIE

Zásadním problémem fyzioterapie inkontinence je absence definice jejího obsahu a formy. Například pod pojmem cvičení PD je v literatuře zahrnuta široká škála postupů od klasického Kegelova cvičení s cílem zvýšení síly svalstva PD až k moderním konceptům, při nichž hraje primární roli získání schopnosti využít kontrakce svalstva PD v situacích hrozícího úniku moči (19). Jsou zde zahrnuty postu-

py skupinové i individuální, trvající různě dlouhou dobu v různé intenzitě, jejichž výsledky jsou hodnoceny různými metodami. Podobná nejednotnost vládne v oblasti mikčního tréninku, bio-feedbacku, elektrostimulace apod. Navíc většina dosavadních studií hodnotí izolovaně výsledky dosažené jednotlivými léčebnými metodami, které jsou tak vytrženy z kontextu komplexní fyzioterapie. Pochopitelně se pak jednotlivé provedené studie velmi špatně vzájemně komparují a jen obtížně se vytváří objektivní pohled na tuto oblast z hlediska „evidence based medicine“. Standardizace pojmů a postupů fyzioterapie inkontinence terapie se proto v současnosti jeví jako velmi naléhavý úkol.

ZÁVĚR

Fyzioterapie je plnohodnotná léčebná metoda v léčbě inkontinence – jako taková má své indikace a kontraindikace (zejm. limity kognitivní). Opuštěn je již koncept fyzioterapie směřující k prostému zvýšení svalové síly PD, cílem fyzioterapie je v dnešní době naučit pacientku využít cílené kontrakce svalů PD v zátěžových situacích.

Základní přednost fyzioterapie spočívá v naprosté absenci nežádoucích účinků a navíc v případě terapeutického neúspěchu nevylučuje použití jakékoliv další léčebné metody.

LITERATURA:

1. Ghoniem G, Corcos J, Comiter C, et al. Cross-linked polydimethylsiloxane injection for stress urinary incontinence: results of a multicenter, randomized, controlled, single-blind study. *J Urol* 2009; 181: 204–210.
2. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. Incontinence. 5th International Consultation on Incontinence. Paris, 2013.
3. Kegel AH. Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles. *Am J Obstet Gyn* 1948; 56: 238–248.
4. Lagro-Janssen TLM, Debruyne FM, Smits AJ, van Weel C. Controlled trial of pelvic floor exercises in the treatment of urinary stress incontinence in general practice. *Br J Gen Pract* 1991; 41: 445–449.
5. Burgio KL, Robinson JC, Engel BT. The role of biofeedback in Kegel exercise training for stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynaecol* 1986; 154: 58–64.
6. de Kruif ZP, van Hegen EEH. Pelvic floor muscle exercise therapy with myofeedback for women with stress urinary incontinence: a meta-analysis. *Physiotherapy* 1996; 82: 107–113.
7. Fall M, Ahlstrom K, Carlson CA. Contelle: Pelvic floor stimulator for female urge – stress incontinence: A multicenter study. *Urology* 1986; 27: 282–287.

8. **Plevnik S.** New method for testing and strengthening of pelvic floor muscles. Proceedings of 15th Annual Meeting of the International Continence Society, 1985, London: Blackwell Science; 1985: 267–268.
9. **Miller JM, Ashton-Miller J, De Lancey JOL.** The Knack: use of precisely-timed pelvic muscle contraction can reduce leakage in SUI. *Neurourol Urodyn* 1996; 15: 392–393.
10. **Miller JM, Sampselle C, Ashton-Miller J, Hong JR, De Lancey JO.** Clarification and confirmation of the Knack maneuver: the effect of volitional pelvic floor muscle contraction to preempt expected stress incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19 (6): 773–782.
11. **Barrington FJF.** The nervous mechanism of micturition. *Q J Exp Physiol* 1914; 8: 33.
12. **Mašata J, Martan A, Halaška M, Otčenášek M.** Ultrasound imaging of urethral funneling. *Neurourol Urodyn* 1999; 18: 317.
13. **Shafik A, Shafik IA.** Overactive bladder inhibition in response to pelvic floor muscle exercises. *World J Urol* 2003; 20: 374.
14. **Petros P, Ulmsten U.** An integral theory and its method for the diagnosis and management of female urinary incontinence. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 153 (Suppl): 1.
15. **DeLancey J.** The pubovesical ligament, a separate structure from the urethral supports (Pubo-urethral ligaments). *Neurourol Urodyn* 1989; 8: 53.
16. **DeLancey J.** Anatomy and biomechanics of genital prolapse. *Clin Ob Gyn* 1993; 36: 897.
17. **Hahn I, Sommar S, Fall M.** Urodynamic assesment of pelvic floor training. *World J Urol* 1991; 9: 162.
18. **Bo K, Talseth T, Holme I.** Single blind, randomised controlled trial of pelvic floor exercises, electrical stimulation, vaginal cones and no treatment in management of genuine stress incontinence in women. *BMJ* 1999; 318: 487–493.
19. **Krhut J, Holaňová R, Muroňová I.** „Ostravský koncept“ fyzioterapie v léčbě močové inkontinence. *Rehab. fyz. Lék.* 2005; 12: 122–128.

KRÁTKODOBÉ ONKOLOGICKÉ VÝSLEDKY PO RADIKÁLNÍ PROSTATEKTOMII S ROZŠÍŘENOU PÁNEVNÍ LYMFADENEKTOMIÍ A S NÁLEZEM UZLINOVÝCH METASTÁZ. LZE POMÝŠLET NA ÚSPĚCH BEZ SYSTÉMOVÉ LÉČBY?

RADICAL PROSTATECTOMY WITH EXTENDED PELVIC LYMPH NODE DISSECTION: SHORT-TERM ONCOLOGICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH NODAL METASTASES. IS CURE POSSIBLE WITHOUT SYSTEMIC TREATMENT?

Michal Staník¹, Jan Doležel^{1,2}, Ivo Čapák¹, Daniel Macík¹, Jiří Jarkovský³, Eva Lžičarová⁴, Marcela Vagundová⁵, Martin Šustr¹, David Miklánek¹

¹Oddělení onkourologie, MOÚ Brno

²Centrum robotické chirurgie Vysočina, Nemocnice sv. Zdislavy, Mostiště

³Institut biostatistiky a analýz, Brno

⁴Oddělení onkologické a experimentální patologie, MOÚ Brno

⁵Cedelab, Laboratoř patologie a klinické cytologie, Nemocnice sv. Zdislavy, Mostiště

Došlo: 21. 3. 2015

Přijato: 8. 6. 2015

Kontakt:

MUDr. Michal Staník, Ph.D.

Oddělení onkourologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý Kopec 7, Brno

e-mail: stanik@mou.cz

Střet zájmů: žádný

Prohlášení o podpoře: Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

SOUHRN

Staník M, Doležel J, Čapák I, Macík D, Jarkovský J, Lžičarová E, Vagundová M, Šustr M, Miklánek D. Krátkodobé onkologické výsledky po radikální prostatektomii s rozšířenou pánevní lymfadenektomií a s nálezem uzlinových metastáz. Lze pomýšlet na úspěch bez systémové léčby?

Cíl: Uzlinové metastázy u karcinomu prostaty jsou nepříznivým prognostickým faktorem. Přínos regionální léčby v těchto případech zůstává kontroverzní. Cílem studie bylo posoudit tříleté onkologické výsledky a možnosti lokoregionální léčby sestávající z radikální prostatektomie (RP) a rozšířené pánevní lymfadenektomie (rPLAE). Hodnotili jsme také tříleté přežití bez nutnosti nasazení systémové léčby – androgen-deprivační terapie (ADT).

Soubor pacientů a metoda: Do retrospektivní studie bylo zařazeno 86 pacientů (64 MOÚ, 22 Mostišť) s uzlinovými metastázami, u kterých byla provedena RP a rPLAE v období 8/2007–3/2014. rPLAE zahrnovala minimálně zevní ilické, obturatorní a vnitřní ilické uzliny. Adjuvantní nebo časnou záchrannou radioterapii podstoupilo 69 (80 %) pacientů. Medián sledování byl 30 měsíců. K analýze přežití pacientů jsme použili Kaplan-Meierovy křivky.

Výsledek: Stadia pT2, pT3a, pT3b a pT4 byla zastoupena ve 20 %, 23 %, 55 %, resp. 2 % a medián PSA před operací byl 14 ng/ml (interkvartilový rozptyl (IQR) 8–23). Medián odstraněných a postižených uzlin byl 18 (IQR 14–22), resp. 2 (rozsah 1–9). Tříleté celkové a nádorově-specifické přežití dosáhlo 93 %, resp. 97 %. Bez biochemické progresse a bez nasazené ADT bylo po třech letech 66 %, resp. 64 % pacientů. Pooperačně byl medián PSA 0,029 ng/ml (IQR 0,007–0,135). Riziko biochemické progresse bylo signifikantně nižší při počtu pozitivních uzlin ≤ 2 ($p = 0,048$) a hodnoty pooperačního PSA $< 0,01$ ($p = 0,018$).

Závěr: Pacienti s uzlinovými metastázami tvoří heterogenní skupinu a u části z nich, zejména s minimálním postižením uzlin, může lokoregionální léčba vést k remisi onemocnění, nebo alespoň k oddálení doby do biochemické progresse. Další studie jsou nutné k určení přesnějších indikací radioterapie a ADT u této skupiny pacientů.

KLÍČOVÁ SLOVA

Hormonální léčba, lymfadenektomie, nádory prostaty, radioterapie.

ABSTRACT

Staník M, Doležel J, Čapák I, Macík D, Jarkovský J, Lžičarová E, Vagundová M, Šustr M, Miklánek D. Radical prostatectomy with extended pelvic lymph node dissection: short-term oncological outcomes in patients with nodal metastases. Is cure possible without systemic treatment?

Aims: Lymph node metastasis is an unfavorable prognostic factor in prostate cancer. The benefit of pelvic lymph node dissection remains controversial. The aim of our study was to evaluate

three-year oncological results and assess the potential of locoregional therapy consisting of radical prostatectomy (RP) with extended pelvic lymph node dissection (ePLND). We also evaluated the 3-year survival rate in patients without androgen-deprivation therapy (ADT).

Methods: Eighty-six patients (64 MOÚ, 22 Mostišť) with nodal metastases who underwent RP + ePLND between August 2007 and March 2014 were included in this study. ePLND included a minimum of external iliac, obturator and internal iliac node dissection. Adjuvant or early salvage RT was performed in 69 (80 %) patients. Median follow-up was 30 months. The Kaplan-Meier model was used to evaluate the survival rate.

Results: Stages pT2, pT3a, pT3b and pT4 were seen in 20 %, 23 %, 55 % and 2 % of the patients respectively. The median PSA was 14 ng/ml (IQR 8–23). The median number of removed and metastatic lymph nodes was 18 (IQR 14–22) and 2 (range 1–9) respectively. Three-year overall and cancer-specific survival was 93 % and 97 %. The proportion of patients without biochemical recurrence and with delayed ADT after three years was 66 % and 64 % respectively. Postoperatively, median PSA was 0,029 (IQR 0,007–0,135). A maximum of two positive lymph nodes ($p = 0,048$) and a postoperative PSA lower than 0,01 ng/ml ($p = 0,018$) were significantly associated with the risk of biochemical recurrence.

Conclusion: Patients with nodal metastases comprise a heterogeneous group. In a subset with minimal nodal involvement, the locoregional treatment may be curative. The results imply that a substantial number of patients may benefit through delay in the biochemical recurrence and the need for ADT. Further studies are needed to better define the need for RT and ADT in this group of the patients.

KEY WORDS

Antineoplastic agents-hormonal, lymph node excision, prostatic neoplasms, radiotherapy.

.....

ÚVOD

Nález uzlinových metastáz při radikální prostatektomii je nepříznivým prognostickým faktorem (1). I když neexistuje konsenzus ohledně optimální léčebné strategie u těchto pacientů, většinovým názorem je nutnost zahájení androgen-deprivační terapie (ADT) po operaci, jelikož uzlinové metastázy jsou považovány za projev systémového onemocnění. Oprávněnost ADT u těchto pacientů je zdůvodňována výsledky jedné randomizované studie, která prokázala zlepšení přežití při okamžité ADT ve srovnání s odloženou léčbou (2). V této studii však byla odložená ADT zahájena až při klinické progresi, což nemusí odrážet současný stav, kdy je k dispozici citlivý marker PSA a ADT se obvykle zahajuje již při biochemické progresi. Jiné retrospektivní studie naopak prokázaly, že pacienti s minimálním uzlinovým postižením mají příznivou prognózu a není nutné nasadit ADT okamžitě po operaci (3, 4). ADT může být navíc spojena s výskytem závažných vedlejších účinků při dlouhodobé léčbě (5).

PLAE se dlouhou dobu považovala pouze za stagingovou operaci, v současnosti přibývají důkazy, že minimálně část pacientů může být vy léčena samotnou chirurgií, zatímco jiní profitují z multimodální léčby (3, 6). Mapovací studie popsaly oblasti primární lymfatické drenáže, což musí být respektováno při definování rozsahu PLAE. Minimem je rozšířená PLAE v rozsahu zevních ilických, obturatorních a vnitřních ilických uzlin, kde odstraníme přes 80 % uzlinových metastáz (7).

Prognosticky nepříznivými jsou také některé charakteristiky primárního nádoru jako např. invaze semenných váčků nebo Gleasonovo skóre (GS) 8–10 (1). Tři nedávné randomizované studie prokázaly, že u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty bez uzlinových metastáz prodlužuje adjuvantní radioterapie (RT) v kombinaci s chirurgickou léčbou čas do biochemické progresce a v jedné z nich bylo dosaženo i zlepšení celkového přežití (8–10). Postavení RT u pacientů s uzlinovými metastázami není jasně stanoveno.

V naší práci jsme zhodnotili krátkodobé onkologické výsledky u pacientů s uzlinovými metastá-

zami, kteří podstoupili maximální lokoregionální léčbu, a u nichž jsme preferovali odloženou ADT až v případě biochemické progresce.

SOUBOR PACIENTŮ A METODA

Do retrospektivní studie bylo zařazeno 86 pacientů (64 MOÚ, 22 Mostiště) s uzlinovými metastázami, u kterých byla provedena radikální prostatektomie a rPLAE v období 8/2007–3/2014. rPLAE zahrnovala minimálně zevní ilické, obturatorní a vnitřní ilické uzliny. Navíc 44 pacientů podstoupilo i vyšetření sentinelové uzliny pomocí techneciem značeného radiokoloidu aplikovaného do prostaty, které umožňuje zachytit také metastázy mimo oblast rPLAE a důkladnějším histopatologickým vyšetřením vede k vyššímu zachytu uzlinových metastáz (7).

Adjuvantní nebo časnou salvage RT podstoupilo 69 (80 %) pacientů. Předpokladem adjuvantní RT byla nízká hodnota PSA za dva měsíce po operaci ($\leq 0,05$ ng/ml). Za záchrannou RT jsme považovali indikaci při stoupajícím PSA v pooperačním období, nebo při pooperační hladině PSA vyšší než 0,05 ng/ml. Ozařovaný objem a dávka záření závisely na rozvaze radiačního onkologa, obvykle se jednalo o 66 Gy, z toho 44 Gy na oblast malé pánve s potencionálním ozářením primárních oblastí lymfatické drenáže prostaty. V počáteční fázi jsme indikovali adjuvantní RT při nálezů některé z prognosticky nepříznivých charakteristik (pT3, pN1, GS 8–10) nebo pozitivním chirurgickém okraji. Později jsme se řídili zejména pooperační kinetikou PSA a preferovali jsme záchrannou RT. V případě rozsáhlého uzlinového postižení, vysoké pooperační hodnoty PSA nebo krátké doby zdvojení PSA jsme přistupovali k časně ADT, nejčastěji formou LHRH analoga.

Medián sledování byl 30 měsíců (rozsah 3–83). Biochemická progresce byla definována jako hodnota PSA vyšší než 0,2 ng/ml nebo nasazení ADT. U pacientů, kteří pro biochemickou recidivu podstoupili časnou záchrannou RT jsme za biochemickou progresi považovali první hodnotu vyšší než 0,2 ng/ml po ozařování. Spojité proměnné byly

charakterizovány pomocí průměru s rozsahem nebo mediánu a interkvartilového rozsahu. K analýze přežití pacientů jsme použili Kaplan-Meierovy křivky, rozdíly v přežití byly hodnoceny pomocí log rank testu.

VÝSLEDKY

Charakteristika souboru je uvedena v tabulce 1. Kategorie pT2, pT3a, pT3b a pT4 byla zastoupena ve 20 %, 23 %, 55 %, resp 2 % a medián PSA před operací byl 14 ng/ml (IQR 8–23). V definitivní histologii mělo 81 % pacientů dominantní Gleasonův stupeň 4, nejčastěji bylo zastoupeno GS 4+3 (n = 36; 42 %). Pouze 18 % mělo nález GS 3+4 a v jednom případě bylo zachyceno jenom ložisko GS 3+3. Medián odstraněných a postižených uzlin

Tab. 1. Charakteristika souboru pacientů

Table 1. Patient characteristics

	N (%) pacientů
věk, průměr + směrodatná odchylka	62,7 ± 5,8
Stadium:	
pT2	17 (20 %)
pT3a	20 (23 %)
pT3b	47 (55 %)
pT4a	2 (2 %)
Gleasonovo skóre:	
3+3	1 (1 %)
3+4	15 (18 %)
4+3	36 (42 %)
4+4	14 (16 %)
9–10	20 (23 %)
pozitivní chirurgický okraj	44 (51 %)

Tab. 2. Charakteristika rozsahu uzlinového postižení

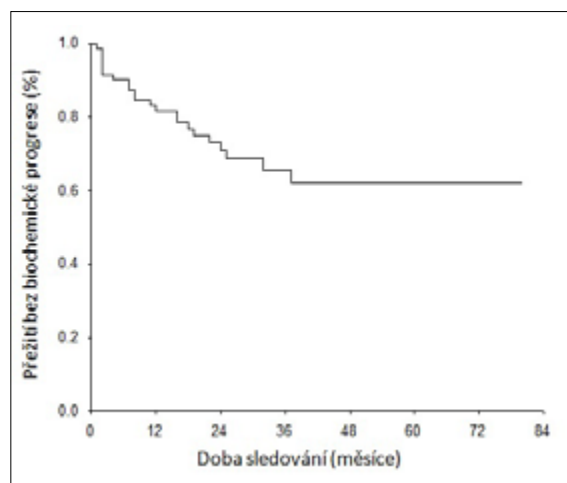
Table 2. Extent of nodal involvement characteristics

	N (%) pacientů
počet odstraněných uzlin, medián	18 (IQR 14–22)
počet pozitivních uzlin:	
1	36 (42 %)
2	21 (24 %)
3 a více	25 (29 %)
neznámo	4 (5 %)
velikost metastáz, medián	2,5 mm (IQR 1–4)

byl 18 (IQR 14–22; rozsah 7–40), resp 2 (rozsah 1–9). Nejvíce pacientů mělo minimální uzlinové postižení: 42 % mělo zachyceno pouze jednu uzlinovou metastázu (tabulka 2). Medián velikosti uzlinových metastáz byl 2,5 mm (IQR 1–4; rozsah 0,1–16).

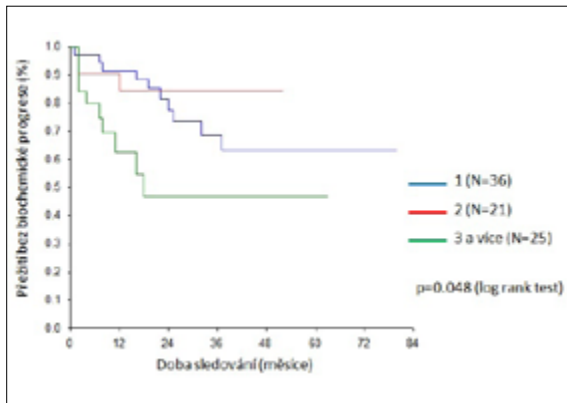
Šest týdnů po operaci byl medián PSA 0,029 ng/ml (IQR 0,007–0,135), 27 pacientů (31 %) mělo PSA ≤ 0,01 ng/ml. Při mediánu sledování 30 měsíců jsme biochemickou recidivu zaznamenali u 26 pacientů (30 %). Podle Kaplan-Meierova modelu dosáhlo tříletého přežití bez biochemické progresse a bez nasazení ADT 66 % (95 % interval spolehlivosti [CI], 53–78), resp. 64 % (95 % CI, 52–76) (obr. 1). Dvanáct pacientů (14 %) je v remisi onemocnění bez jakékoliv adjuvantní léčby. Po operaci bylo 34 pacientů (40 %) adjuvantně ozářeno při hodnotě PSA ≤ 0,05 ng/ml. Pro elevaci PSA bylo později 35 nemocných (41 %) ozářeno v záchranném režimu. Okamžitá ADT byla zahájena u 11 pacientů (13 %). Celkově je zatím pomocí ADT léčeno 25 nemocných, medián do doby nasazení byl 7 měsíců.

Celkem zemřelo 5 pacientů, z toho dva na progresi karcinomu prostaty 35, resp. 46 měsíců od operace. V obou případech byla ADT zahájena časně pro vysokou pooperační hodnotu PSA, GS 8–10 v definitivní histologii a nález dvou, resp. čtyř postižených uzlin. Tříleté celkové a nádorově-spe-



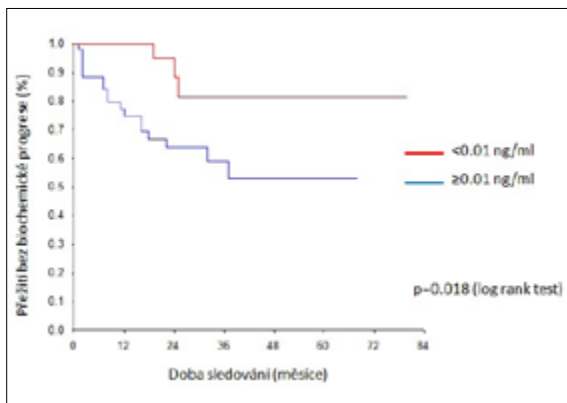
Obr. 1. Kaplan-Meierovy křivky pro přežití bez biochemické progresse u pacientů s uzlinovými metastázami

Fig. 1. Kaplan-Meier curves for probability of freedom from biochemical recurrence in patients with nodal metastases



Obr. 2. Pravděpodobnost přežití bez biochemické progresi dle počtu pozitivních uzlin

Fig. 2. Probability of biochemical progression-free survival by number of positive nodes



Obr. 3. Pravděpodobnost přežití bez biochemické progresi dle pooperační hodnoty PSA

Fig. 3. Probability of biochemical progression-free survival by postoperative PSA value

cifické přežití dosáhlo 93 % (95 % CI, 85–100), resp. 97 % (95 % CI, 91–100).

Riziko biochemické progresi bylo signifikantně nižší, pokud bylo pooperační PSA $\leq 0,01$ ng/ml ($p = 0,018$) a tříleté přežití bez biochemické progresi dosáhlo v této skupině 81 % oproti 59 % ve skupině s PSA $> 0,01$ ng/ml (obr. 2). Riziko biochemické progresi bylo nižší také v případě počtu pozitivních uzlin ≤ 2 ($p = 0,048$). Při nálezu jedné postižené uzliny a více než dvou uzlin bylo tříleté přežití bez biochemické progresi 68 %, resp. 47 % (obr. 3). Neprokázali jsme žádný rozdíl v riziku biochemické progresi u skupin s mikro- a makrometastázami, tříleté přežití bez biochemické progresi dosáhlo 51 %, resp. 69 % ($p = 0,496$).

DISKUZE

Uzlinové metastázy u pacientů s karcinomem prostaty jsou nepříznivým prognostickým faktorem (1). Nemocní s uzlinovým postižením tvoří heterogenní skupinu, chybí jejich přesnější klasifikace a časně zahájena ADT je považována za standardní léčbu. Již 30 let jsou ale známy výsledky retrospektivních studií u karcinomu prostaty, které poukazují na skutečnost, že část pacientů s uzlinovými metastázami může dosáhnout remise po samotné operační léčbě (11). Základním předpokladem je pečlivě provedená regionální lymfadenektomie, která by optimálně měla zahrnout všechny oblasti primární lymfatické drenáže. Minimem je rPLAE, při které odstraníme všechny metastázy u přibližně 80 % nemocných (7).

V nedávné retrospektivní studii autoři z Bernu publikovali 15leté sledování u 88 pacientů s pozitivními uzlinami bez adjuvantní léčby. Všichni pacienti s dvěma a více postiženými uzlinami zaznamenali biochemickou progresi a u 80 % byla zahájena odložená ADT. V případě jedné pozitivní uzliny zůstalo 18 % v remisi, pouze 43 % potřebovalo ADT a desetileté nádorově-specifické přežití bylo 75 % (4). Toujier et al. hodnotili 369 pacientů s uzlinovými metastázami bez adjuvantní léčby. Záchraná RT nebo odložená ADT byla zahájena při biochemické progresi. Desetileté nádorově-specifické přežití dosáhlo 72 %. Po 10 letech bylo 28 % pacientů bez biochemické progresi po samotné operaci (3). Výsledky uvedených studií ukazují, že značná část pacientů s minimálním uzlinovým postižením je v remisi po samotné operační léčbě. V našem souboru byla doposud ADT zahájena pro progresi onemocnění pouze u 34 % pacientů. Doba sledování je ale krátká (medián 30 měsíců), což je i největší limitací naší práce.

Při určování léčebné strategie u pacientů s uzlinovými metastázami je nutný širší pohled na proces metastazování. Samotný nález nádorových buněk v uzlinách nás informuje, že karcinom prostaty dosáhl změn fenotypu, které umožnily invazi a proces metastazování. I přes negativní výsledek zobrazovacích vyšetření musíme již u většiny těchto pacientů předpokládat výskyt cirkulujících

nádorových buněk, případně i založení vzdálených mikrometastáz (12, 13). Tyto nádorové buňky mohou, ale nemusí nabýt dalších změn genomu, umožňujících také kolonizaci vzdálených orgánů, jejichž klinickým projevem je růst makrometastáz (12). Dobře to ilustruje skutečnost, že i přes nález uzlinových metastáz je část pacientů v remisi po samotné operaci a u části pacientů dojde k progresi metastáz s různě dlouhou latencí.

Z předchozí úvahy vyplývá, že optimální by u těchto pacientů bylo časně zahájení účinné systémové léčby. Bohužel, u žádné dostupné systémové léčby (ADT, chemoterapie, imunoterapie, cílená léčba nebo jejich kombinace) nemáme k dispozici randomizovanou studii, která by přínos jejího okamžitého zahájení ve srovnání s odloženou léčbou při biochemické progresi jednoznačně podporovala. Cílem optimální lokoregionální léčby u pacientů s minimálním uzlinovým postižením je zasáhnout v časně fázi metastazování, dosáhnout remise onemocnění a minimálně umožnit odklad ADT, která je obvyklou systémovou léčbou u těchto pacientů.

Současná indikace ADT u stadia pN1 je postavena na výsledku jedné randomizované studie čítající pouze 98 pacientů z let 1988–1993 (2). Messing et al. srovnali výsledky při okamžitém zahájení ADT a odložené léčbě při klinické progresi, tedy např. výskytu kostních metastáz, a prokázali zlepšení desetiletého nádorově-specifického přežití v ramenu s časnou ADT 85 % vs. 50 %. Je velice sporné, jestli lze tyto výsledky aplikovat na současné pacienty s minimálním uzlinovým postižením, při dostupnosti citlivého markeru PSA a možnosti zahájit ADT již při biochemické progresi. Boorjian et al. publikovali výsledky 507 pacientů po prostatektomii s uzlinovými metastázami, kdy adjuvantní ADT byla zahájena u 455 pacientů a u zbytku nemocných až při biochemické progresi. Desetileté nádorově-specifické přežití dosáhlo 86 % a autoři neprokázali rozdíl v riziku vzniku metastáz nebo úmrtí na karcinom prostaty (14).

Podle současných EAU doporučení lze načasovat zahájení ADT podle pooperační kinetiky PSA a odloženou ADT lze zvážit u pacientů s maximálně dvěma pozitivními uzlinami (15). Výsledky naší stu-

die naznačují, že v případě minimálního uzlinového postižení a nízké pooperační hodnoty PSA $\leq 0,01$ ng/ml nemusí být ADT zahájena okamžitě. Tříleté přežití bez biochemické progresie dosáhlo 81 % v této skupině pacientů.

Pacienti s uzlinovými metastázami nemají stejnou prognózu. Při rozhodování, u kterých pacientů zahájit časnou systémovou léčbu, nám chybí lepší klasifikace pacientů na základě prognostických a prediktivních molekulárních markerů. Zatím spoléháme na klinické prediktory, např. rozsah uzlinového postižení vyjádřený jako počet uzlin (3, 4), rozměr největší metastázy (16), nebo charakteristiky primárního nádoru (pT kategorie, GS). Postižení jedné uzliny nezhoršuje významně prognózu, Cheng et al. uvádějí desetileté nádorově-specifické přežití až 94 % (17). Dalším prognostickým faktorem je velikost metastázy. Fleischmann et al. udávají, že v případě metastáz > 10 mm je riziko úmrtí až čtyřnásobné ve srovnání s pacienty s mikrometastázami (12). V našem souboru jsme zatím při krátké době sledování neprokázali rozdíl v riziku biochemické progresie podle velikosti metastáz. Toujier et al. uvádí při multivariantní analýze jako prediktory biochemické progresie u nemocných s uzlinovými metastázami GS 8–10 (HR 2,23) a nález více než dvou pozitivních uzlin (HR 2,61) (4).

Nedávné tři randomizované studie srovnaly adjuvantní radioterapii s kontrolním ramenem u pacientů po radikální prostatektomii s pT3 nebo pozitivním chirurgickým okrajem, bez uzlinových metastáz (8–10). Ozařováno bylo pouze lůžko po prostatektomii dávkou 60–64 Gy. Všechny prokázaly prodloužení doby do biochemické progresie při adjuvantní radioterapii, ale pouze jedna také zlepšení celkového přežití (9). Role pooperační radioterapie v případě uzlinového postižení není jednoznačně stanovena a dostupná data jsou pouze retrospektivní. Briganti et al. uvádějí desetileté celkové přežití 74 % ve skupině s radioterapií a ADT ve srovnání s 55 % v případě samotné ADT (6). Na rozdíl od předchozích studií zahrnoval radioterapeutický plán celou pánev (medián 50 Gy) a poté boost na prostatické lůžko (medián 18 Gy). Autoři zdůrazňují význam opti-

mální lokoregionální léčby pro přežití pacientů. V naší studii byly ozařovací dávky srovnatelné, 44 Gy na pánev a 22 Gy na lůžko.

Naše výsledky potvrzují, že ADT nemusí být zahájena u všech pacientů s minimálním uzlinovým postižením. Pacienti, kteří budou profitovat z multimodální léčby, jsou zejména s vícečetnými metastázami a nepříznivou kinetikou PSA. Do budoucna je potřebná přesnější klasifikace těchto pacientů a randomizované studie, které posoudí přínos časně systémové léčby. Z chirurgického hlediska je u karcinomu prostaty důležité se soustředit na dosažení optimální lokoregionální kontroly. rPLAE poskytuje přesný staging a u části pacientů můžeme dosáhnout remise onemocnění i přes nález uzlinových metastáz.

ZÁVĚR

Pacienti s uzlinovými metastázami tvoří heterogenní skupinu a u části z nich, zejména s minimálním postižením uzlin, může lokoregionální léčba vést k remisi onemocnění, nebo k prodloužení doby do biochemické progrese a do nasazení ADT. U této skupiny pacientů se rozhodnutí o zahájení systémové léčby může řídit pooperační kinetikou PSA. Pacienti s větším uzlinovým postižením potřebují multimodální léčbu s ADT, případně radioterapii. Randomizované studie jsou nutné k definování optimální strategie léčby pacientů s uzlinovými metastázami.

LITERATURA

1. Eggener S, Scardino PT, Walsh PC, et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol* 2011; 185(3): 869–875.
2. Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006; 7: 472–479.
3. Toujier KA, Mazzola CR, Sjoberg D, Scardino PT, Eastham JA. Long-term outcomes of patients with lymph node metastasis treated with radical prostatectomy without adjuvant androgen deprivation therapy. *Eur Urol* 2014; 65: 20–25.
4. Seiler R, Studer UE, Tschan K, Bader P, Burkhard FC. Removal of limited nodal disease in patients undergoing radical prostatectomy: long-term results confirm a chance for cure. *J Urol* 2014; 191(5): 1280–1285.
5. Allan CA, Collins VR, Frydenberg M, McLachlan R, Matthiesson KL. Androgen deprivation therapy complications. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21(4): T119–129.
6. Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, et al. Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2–4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. *Eur Urol* 2011; 59(5): 832–840.
7. Staník M, Čapák I, Macík D, et al. Sentinel lymph node dissection combined with meticulous histology increases the detection rate of nodal metastases in prostate cancer. *Int Urol Nephrol* 2014; 46(8): 1543–1549.
8. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005; 366: 572–578.
9. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009; 181: 956–962.
10. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96–02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2924–2930.
11. Golimbu M, Provet J, Al-Askari S, Morales P. Radical prostatectomy for stage D1 prostate cancer. Prognostic variables and results of treatment. *Urology* 1987; 30(5): 427–435.

12. Weinberg RA. The biology of cancer. 2. ed. New York: Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC 2014; 641–722.
13. Pal SK, He M, Wilson T, Liu X, Zhang K, et al. Detection and phenotyping of circulating tumor cells in high-risk localized prostate cancer. Clin Genitourin Cancer 2014; doi: 10.1016/j.clgc.2014.08.014. V tisku.
14. Boorjian SA, Thompson RH, Siddiqui S, et al. Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. J Urol 2007; 178: 864–870.
15. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. Eur Urol 2014; 65(1): 124–137.
16. Fleischmann A, Schobinger S, Schumacher M, Thalmann GN, Studer UE. Survival in surgically treated, nodal positive prostate cancer patients is predicted by histopathological characteristics of the primary tumor and its lymph node metastases. Prostate 2009; 69(4): 352–162.
17. Cheng L, Zincke H, Blute ML, et al. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. Cancer. 2001; 91(1): 66–73.

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

Česká Urologie

Stav: všechny Řeší: uložení vpravené Filtr: neřetěvit

Stav	Článek	Úpravy
Vyše 0, 1 Čeká na recenzii	Článek: MDr. Michal Staněk Ph.D. Krátkodobé onkologické výsledky po radikální prostatektomii s rozšířenou pánevní lymfadenektomií a s nálezem uzlinových metastáz. Lze pomýšlet na úspěch bez systémové léčby? Recenze: MDr. Michal Staněk Ph.D. Odesláno redakci: 10.4.2015 Akce: → Znovu odeslat → MDr. Ondřej Navrátil Ph.D. Přijato 4.4.2015, dokončeno zpracování (termín: 16.4.2015) Akce: → Prodloužit o 7 dní → → Odeslat rukopis → → Odeslat... → → Stáhnout recenzii → MDr. Michal Staněk Ph.D. Přijato 16.4.2015, dokončeno zpracování (termín: 24.4.2015) Akce: → Prodloužit o 7 dní → → Odeslat rukopis → → Odeslat... → → Stáhnout recenzii →	Úpravy +
Vyše 0, 1 Čeká na recenzii	Článek: MDr. David Báša Tumor glans penis jako klinická manifestace plasmablastického lymfomu Recenze: MDr. Ivan Trávníček Ph.D. Přijato 5.4.2015, dokončeno zpracování (termín: 17.4.2015) Akce: → Prodloužit o 7 dní → → Odeslat rukopis → → Odeslat... → → Stáhnout recenzii → MDr. Matěj Chvalunský Medicores "MUDr. ref." 8.4.2015 Akce: → Odeslat... → → Odeslat... →	Úpravy +

Časopis:
Volejte jedním z následujících přístupů k nastavení časopisu:
• Aktuální číslo
• CrossRef & PubMed
• Sekce časopisu...
• Ručníky a články...
• Reference...

Režim typografy:
Volejte jedním z následujících přístupů ke zobrazení připravených článků:
• Ke zpracování...
• Číslo
• Reference...

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

Recenzní archiv:
19 (2015) 3

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

LÉČBA DE NOVO URGENTNÍHO SYNDROMU PO TOT IMPLANTACI

DE NOVO URGENCY TREATMENT OF WOMEN AFTER TOT PROCEDURE

Barbora Novotná, Jaroslav Ženíšek, Miloš Fiala

Urologické oddělení, Nemocnice České Budějovice a.s., České Budějovice

Došlo: 12. 3. 2015

Přijato: 11. 6. 2015

Kontaktní adresa:

Barbora Novotná

Lipenská 39, 370 01 České Budějovice

e-mail: novotna.barca@google.com

Střet zájmů: žádný

Prohlášení o podpoře:

Zpracování tohoto sdělení nebylo podpořeno žádnou společností.

SOUHRN

Novotná B, Ženíšek J, Fiala M. Léčba de novo urgentního syndromu po TOT implantaci.

Cíl: Retrospektivní zhodnocení zkušeností s dočasnou anticholinergní léčbou de novo urgencí po implantaci TOT na našem pracovišti.

Soubor a metody: V souboru 73 pacientek se stresovou inkontinencí se objevil de novo urgentní syndrom u 8 žen (10,9 %). Šest z těchto žen jsme léčili propiverinem p.o. Jedna pacientka pro mírné příznaky nevyžadovala léčbu a jedna pacientka byla pro nežádoucí účinky při užívání propiverinu převedena na solifenacin. Všechny pacientky byly v průběhu léčby bez urgentních obtíží. Délka léčby se pohybovala mezi 4–6 měsíci.

Výsledky: Po vysazení medikace nedošlo u šesti pacientek k recidivě obtíží. Jedna pacient-

ka vyžadovala opětovnou farmakologickou léčbu, kterou jsme již ponechali beze změny.

Závěr: Urgentní syndrom de novo po implantaci TOT, který není spojený s dalšími komplikacemi, dobře reaguje na anticholinergní terapii. U většiny nemocných v našem souboru byla dostačující dočasná léčba.

KLÍČOVÁ SLOVA

Anticholinergika, de novo urgence, stresová inkontinence, TOT – transobturatorní páska, urgentní inkontinence.

SUMMARY

Novotná B, Ženíšek J, Fiala M. De novo urgency treatment of women after TOT procedure.

Objective: Retrospective evaluation of the treatment de novo urgency with temporary medication.

Methods: In a group of 73 female patients with stress incontinence, de novo urge syndrome appeared in eight (10.9 %) cases. Six of these women were treated with oral propiverine, one did not require any treatment for mild symptoms, and by one patient was switched from solifenacin to propiverine due to negative side effects. None of the patients suffered from urgency symptoms during the therapy. The duration of treatment ranged between 4–6 months.

Results: Urge symptoms did not reoccur in 6 patients after discontinuation of the medication

treatment. One patient required a re-administration of medication therapy.

Conclusions: De novo urgency syndrome after transobturator tape placement which is not associated with other complications, responds well to anticholinergic therapy. In our group, it was possible to discontinue the therapy without recurrence of difficulties.

KEY WORDS

Anticholinergics, de novo urgency, stress urinary incontinence, transobturator tape, urge urinary incontinence.

.....

ÚVOD

Stresová inkontinence stále představuje aktuální problém, prevalence se odhaduje na 21 % u rodících žen, nejčastěji ve věku 45–55 let (1). U řady žen je indikována pásková operace, která je jednou z neefektivnějších léčebných modalit. Mezi komplikace operace se řadí i urgentní syndrom de novo, definovaný jako urgentní inkontinence, která se objevuje po operační léčbě stresové inkontinence u pacientky bez předchozí anamnézy urgentních symptomů. Literatura udává výskyt se značným rozptylem 3–25 % (2, 3). Etiologie není spolehlivě objasněna.

MATERIÁL A METODY

Na našem pracovišti podstoupilo v letech 2012–2013 implantaci TOT 92 žen. Z celkového počtu operovaných bylo 75 žen předoperačně bez anamnézy urgencí. Ženy léčené již předoperačně pro urgentní symptomy jsme ze sledovaného souboru vyřadili. Hyperaktivita detruzoru ve zbylém souboru pacientek byla vyloučena urodynamickým vyšetřením. Peroperační komplikace (perforace měchýře či uretry, protrahované krvácení, iatrogenní poranění jehlou s nutností otevřené revize) se v našem souboru nevyskytly u žádné nemocné.

Ženy s pozdními pooperačními komplikacemi (jedna žena s protruzí pásky a jedna žena s hyperkorekcí) byly ze sledovaného souboru vyřazeny.

De novo urgentní syndrom se v souboru 73 pacientek se stresovou inkontinencí objevil u osmi žen (10,9 %). Průměrný věk celého souboru byl 61 let, průměrný věk skupiny s urgencemi de novo byl 65 let. Subvezikální obstrukce byla vyloučena na základě opakovaného vyšetření postmikčního rezidua jednorázovou katetrizací druhý pooperační den a dále pak při první kontrole v době 6–8 týdnů po operaci. Při této kontrole podstoupily pacientky fyzikální vyšetření v zrcadlech a sonografické měření postmikčního rezidua. Dále byly pacientky cíleně dotazovány na zhoršený pocit vyprazdňování měchýře či dokonce nutnost užití břišního lisu, což všechny negovaly. Močovou infekci jsme pomocí mikrobiologického vyšetření neprokázali u žádné ženy ze sledovaného souboru.

Diagnóza byla stanovena na základě subjektivního hodnocení symptomů pacientkami. Všechny pacientky hodnotily urgentní obtíže jako velmi obtěžující.

Šest z těchto žen jsme léčili propiverinem p.o. Jedna pacientka pro mírné příznaky léčbu nevyžadovala a jedna pacientka byla pro nežádoucí účinky při užívání propiverinu převedena na solifenacin. Prvotní medikace byla vždy nasazena při kontrole 6–8 týdnů po operaci.

VÝSLEDKY

Při kontrole tři měsíce po nasazení medikace byly všechny pacientky subjektivně bez urgentních obtíží. Přestože nebyly u sedmi pacientek léčených anticholinergiky přítomny významné nežádoucí účinky, byla vzhledem k anamnéze vzniku obtíží (nově vzniklé urgencye po operaci) všemi pacientkami dotazována možnost vysazení medikace. U všech sedmi pacientek léčených anticholinergiky jsme přistoupili k vysazení medikace. Celková délka terapie se pohybovala mezi 4–6 měsíci. U šesti pacientek nedošlo po vysazení léčby k recidivě obtíží. Jedna pacientka vyžadovala opětovnou farmakologickou terapii (jednalo

se o pacientku léčenou solifenacinem) a touto je léčena doposud.

DISKUZE

Pooperační urgentní syndrom de novo je obecně hodnocen jako obtěžující komplikace, významně zhoršující kvalitu života. Ve většině případů obtěžuje pacientky ve stejné míře jako předoperační stresové úniky moči (5). Dle některých prací je teoretické riziko vzniku urgentních symptomů u TOT minimální především vzhledem k tomu, že se jedná o tahuprostou pásku, kde je nízké riziko iatrogenní subvezikální obstrukce (3). Tato domněnka vychází z předpokladu, že příčinou urgentního syndromu de novo je obstrukce. Přestože je tento patofyziologický mechanismus jako vysvětlení vzniku de novo urgencye široce akceptován, v našem souboru jsme nově vzniklou obstrukci, která by potvrzovala tuto etiologii, nezaznamenali. Lleberia et al. navrhuje některé další patofyziologické mechanismy, jako jsou zvýšený metabolismus parauretrální pojivové tkáně (po TVT byl častěji pozorován u postmenopauzálních žen) či porušení autonomní inervace měchýře chirurgickým zákrokem (výskyt pooperačních de novo urgencí je podobný u současných páskových operací i klasických abdominálních operací) (4).

Holmgren et al. shrnuje na souboru 463 žen, které podstoupily TVT implantaci, hlavní rizikové faktory: věk, počet porodů, anamnéza císařského řezu, anamnéza recidivující infekce močových cest (5). Abraham a Vasavada řadí mezi rizikové faktory peroperační perforaci močového měchýře či uretry, pooperační infekci močových cest a subvezikální obstrukci (hyperkorekce). V těchto případech je metodou volby léčba vyvolávající příčiny. Často ovšem jednoznačnou příčinu nenalezneme a urgencye de novo označíme za idiopatické (6).

Doporučeným léčebným postupem je behaviorální terapie a perorální anticholinergní léčba. Dle našich zkušeností, přes uspokojivé výsledky, není však motivace patientek k dlouhodobému užívání medikamentů vysoká. Svou roli zde pravděpodobně sehrává nepřiměřené očekávání od operační

léčby stresové inkontinence a to i přes důkladné poučení o možných komplikacích.

Cílem léčby je vždy dosáhnout co nejlepší kvality života pacientky. Přerušení anticholinergní terapie představuje minimální riziko pro celkový zdravotní stav nemocné. Pacientka by měla být poučena o možnosti návratu urgentních symptomů. Pokud žena toto riziko toleruje, lze terapii přerušit s určitou pravděpodobností vymizení mikčních obtíží. Jak ukazuje náš soubor, může být takový pokus úspěšný.

Pokud je autorům známo, není doposud publikována práce, která hodnotí přirozený vývoj de novo vzniklých urgentních symptomů. Vzhledem k našim zkušenostem je možné, že po určité době dochází ke spontánní úpravě a ústupu obtíží alespoň u části patientek. Do doby než se obtíže zmírní je, dle našeho názoru, vhodné patientkám umožnit terapii, která je účinná a odpovídá současným doporučením.

ZÁVĚRY

Metodou volby pro léčbu urgentního syndromu de novo po implantaci TOT, není-li spojen s dalšími komplikacemi, je anticholinergní terapie. Tato léčba byla v našem souboru efektivní, k čemuž přispěla i přísná selekce patientek. V případě urgencí de novo nejsou stanovena doporučení pro délku medikamentózní léčby, ačkoliv právě zde se dá předpokládat nízká compliance dlouhodobé farmakologické terapie. To bylo hlavním důvodem pro přerušení terapie u našich patientek. Pokus o vysazení léčby se jeví jako úspěšný v časovém horizontu 6–24 měsíců.

Zjevným omezením práce je malý soubor patientek, tedy nelze vyvodit obecná doporučení.

Doposud nebyla v české odborné literatuře publikována práce, která se zabývá specificky léčbou urgentního syndromu de novo a ve světové literatuře je toto téma zpracováno jen v malém počtu prací. Tato práce si klade za cíl na problematiku upozornit a podnítit k dalšímu zkoumání tématu.

LITERATURA

1. **Zámečník L.** Inkontinence moči u žen. *Postgraduální medicína* 2011; 3(1): 65–72.
2. **Mainer K, Krhut J.** Pubovaginální sling – Komplikace a jejich řešení. *Ces Urol* 2002; 6(1): 17–19.
3. **Sayed M, El-Eweedy, Ahmed F, Abd El-Rahim, Mohamed A, et al.** Long-term outcome of transobturator suburethral tape procedure for treatment of female stress urinary incontinence. *Urol Ann.* 2014; 6(3): 235–238.
4. **Lleberia J.** De Novo Urgency: a Review of the Literature. *Gynecology & Obstetrics* [online] 2013; 3(4): 1–4.
5. **Holmgren C, Nilsson S, Lanner L, Hellberg D.** Frequency of de novo urgency in 463 women who had undergone the tension-free vaginal tape (TVT) procedure for genuine stress urinary incontinence-a long-term follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007; 132(1): 121.
6. **Abraham N, Vasavada S.** Urgency after a sling: review of the management. *Curr Urol Rep.* 2014; 15(4): 400.
7. **Serati M, Braga A, Sorice P, Siesto G, Salvatore S, Ghezzi F.** Solifenacin in women with de novo overactive bladder after tension-free obturator vaginal tape – is it effective? *J Urol.* 2014; 191(5): 1322–1326.

LIPOSARKOM A GANGLIONEUROM JAKO PRIMÁRNÍ NÁDORY RETROPERITONEA

LIPOSARCOMA AND GANGLIONEUROMA
AS PRIMARY RETROPERITONEAL TUMOURS

Miroslav Hruška¹, Petr Klézl¹, Petr Nencka¹, Jiří Klečka¹, Ivan Kolombo¹,
Tomáš Jirásek³, Petr Kujal², Robert Grill¹

¹Urologická klinika FNKV a 3. LF UK, Praha

²Ústav patologie FNKV a 3. LF UK, Praha

³Oddělení patologie, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

Došlo: 2. 2. 2015

Přijato: 15. 3. 2015

Kontaktní adresa:

MUDr. Miroslav Hruška

Urologická klinika FNKV a 3. LF UK, Praha

Šrobárova 50, 100 34 Praha

e-mail: MiroslavHruska14@seznam.cz

Střet zájmů: žádný

Prohlášení o podpoře:

Zpracování tohoto sdělení nebylo podpořeno žádnou společností.

SOUHRN

Hruška M, Klézl P, Nencka P, Klečka J, Kolombo I, Jirásek T, Kujal P, Grill R. Liposarkom a ganglioneurom jako primární nádory retroperitonea.

V článku popisujeme kazuistiku dvou pacientů s maligním a benigním primárním tumorem retroperitonea, které byly diagnostikovány na základě symptomatologie z progredujícího narůstání objemu tumoru. U jednoho pacienta byla provedena punkční biopsie se suspekci na low grade liposar-

kom. Pacient byl indikován k operační revizi. S odstupem sedmi měsíců od operace došlo k recidivě onemocnění a byla provedena exstirpace recidivy tumoru s adjuvantní chemoterapií. Po ukončení systémové léčby byl pacient pro druhou recidivu opět operován s neradikálním odstraněním tumoru a byl indikován k paliativní systémové léčbě. V druhém případě byla na základě zobrazovacích metod indikována adrenalectomie pro suspektní tumor nadledviny. Definitivní histologie vyloučila afekci nadledviny a popsala ganglioneurom retroperitonea.

KLÍČOVÁ SLOVA

Retroperitoneum, mezenchymální nádory, sarkom, ganglioneurom.

SUMMARY

Hruška M, Klézl P, Nencka P, Klečka J, Kolombo I, Jirásek T, Kujal P, Grill R. Liposarcoma and ganglioneuroma as primary retroperitoneal tumours.

We describe a case reports of two patients with benign and malignant primary retroperitoneal tumors that presented with symptoms due to of the progressive tumor growth. One patient un-

derwent percutaneous biopsy with a suspicion of low grade liposarcoma. The patient was designated for surgical intervention. The recurrence of the tumor occurs in seventh months post-surgery, at which point the tumor was excised and followed by postoperative chemotherapy. Upon completion the patient underwent an additional surgery for a second recurrence. Incomplete removal of the tumor was performed, and palliative systemic therapy followed. In the second case, a patient was indicated to adrenalectomy for suspicion of adrenal tumor based on finding from imaging methods. The final histology excluded adrenal pathology and instead described retroperitoneal ganglioneuroma.

KEY WORDS

Retroperitoneum, mesenchymal tumors, sarcoma, ganglioneuroma.

.....

ÚVOD

Primární nádory retroperitonea jsou extrémně vzácné. Tvoří asi 0,01–0,3 % všech zhoubných novotvarů u dospělých a 5 % všech zhoubných novotvarů u dětí. Představují heterogenní skupinu nádorů, jejímž společným znakem je místo vzniku. Zahrnují nádory, které mají původ v retroperitoneálním prostoru nezávisle na orgánech retroperitonea. Nezahrnují nádory vycházející z retroperitoneálně uložených orgánů (ledvina, nadledvina, močové

cesty, pankreas, střevo) nebo lymfomy a metastázy z jiné primární lokalizace. Vycházejí z tkání retroperitoneálního prostoru (tuková, svalová, cévní a nervová tkáň), pozůstatků embryonální tkáně, heterotopie jedné nebo více zárodečných vrstev (ektoderm, mezoderm a entoderm) nebo z totipotentních zárodečných buněk. Heterogenní původ nádorů odráží širokou škálu primárních nádorů retroperitonea (1).

Průměrný věk výskytu nádorů je kolem páté věkové dekády, ale mohou se vyskytovat v kterémkoliv věku a vykazují výraznou věkovou predilekci v závislosti na histologickém typu nádoru. Většina nádorů u dětí i dospělých je maligních (86 % u dětí, 62 % u dospělých). Histologická klasifikace primárních nádorů retroperitonea je uvedena v tabulce 1 (1).

Retroperitoneální tumory díky svému uložení zůstávají dlouho asymptomatické a dosahují objemných rozměrů. Symptomy jsou nespecifické. Dominují žíznivá obtíže, bolesti zad a břicha, známky střevní obstrukce nebo symptomy z obstrukce močových cest. Progrese onemocnění je spojena s váhovým úbytkem, anémií a hmatnou rezistencí břicha (2).

Dostupné zobrazovací metody nemají patřičnou specifitu k odlišení různých druhů tkání. Výpočetní tomografie (dále jen CT) břicha a magnetická rezonance hrají ale důležitou roli v posouzení charakteristiky retroperitoneálních lézí (velikost, tvar, tloušťka stěny, přítomnost sept, kalcifikací a přítomnost tukové složky). Většinou umožní odlišení intraperitoneálních a extraperitoneálních nádorů,

Tab. 1. Histologická klasifikace primárních nádorů retroperitonea

Table 1. Histological classification of primary retroperitoneal tumours

Výchozí tkáň	Nádory
Pojivová tkáň	Fibrom, fibrosarkom, maligní fibrózní histiocytom
Tuková tkáň	Lipom, liposarkom
Hladká svalovina	Leiomyom, leiomyosarkom
Příčně pruhovaná svalovina	Rhabdomyosarkom
Krevní a lymfatické cévy	Lymfangiom, lymfangiosarkom, hemangiom, angiosarkom, hemangiopericytom
Nervová tkáň	Neurofibrom, neurofibrosarkom, neurilem, maligní schwanom, ganglioneurom, ganglioblastom, neuroblastom, paragangliom, feochromocytom
Nádory nejisté diferenciaci	Primitivní neuroektodermální tumor, Ewingův sarkom, synoviální sarkom
Jiné	Castlemanova choroba

můžou vyloučit primární postižení retroperitoneálních orgánů a určit rozsah postižení. CT angiografie se používá k posouzení vaskulárního postižení. Magnetická rezonance umožňuje velmi kvalitní zobrazení měkkotkáňových struktur, což je důležité pro určení rozsahu onemocnění a posouzení vaskulární invaze, jakož i pro hodnocení obsahu tuku v lézích. Klinicky užitečné pro hodnocení agresivity nádorů a odhad prognózy nádorů může být i využití 2deoxy-2- [18F] -fluoro-D-glukóza pozitronové emisní tomografie s kombinací s CT vyšetřením (dále jen PET/CT). PET/CT je také vhodným vyšetřením včasné detekce recidivy nádoru při sledování pacienta po extirpaci tumoru. Definitivní diagnózu obvykle potvrdí až histologické vyšetření (3, 4, 5, 6).

KAZUISTIKA 1

Pacient, 57 let, byl odeslán obvodním lékařem pro tři dny trvající febrilie a bolesti v pravé bederní oblasti na interní ambulanci FNKV. V osobní anamnéze má pacient udávanou léčbu sarkoidózy od roku 1992, dále je pacient po totální tyreoidektomii pro papilární karcinom štítné žlázy v roce 2002, bez dalších významnějších komorbidit. Pacient je nekuřák a abstinent. Na příjmové interní ambulanci byla při provedeném fyzikálním vyšetření hmatná rezistence v oblasti pravého mezogastria, následně bylo provedeno ultrasonografické vyšetření břicha, kde byly popsány tři avaskulární nehomogenní expanze v pravé podjaterní krajině s volnou tekutinou v okolí. Vzhledem k suspekci na absces retroperitonea bylo provedeno CT vyšetření břicha s nálezem nehomogenní, sytící se expanze mezi horním pólem pravé ledviny a mediálním okrajem jater o velikosti 165 x 103 x 195 mm, s dislokací pravé ledviny a nadledviny ventrálně (obr. 1, 2). Nález nevylučoval primární afekci ledviny nebo nadledviny. Dále byly popsány drobné hypodenzity nejasné etiologie v S8 a S6 jater. Z provedeného laboratorního vyšetření byla patologická elevace CRP na 72 bez další patologie v krevním obrazu a biochemickém vyšetření. S nálezem CT vyšetření byl následně odeslán k urologickému vyšetření na urologickou ambulanci FNKV (Fakultní nemocnice



Obr. 1. CT snímek tumoru

Fig. 1. CT of tumor

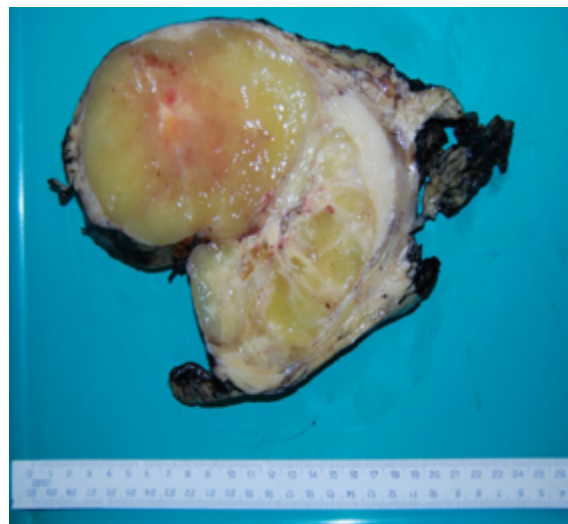


Obr. 2. CT snímek tumoru

Fig. 2. CT of tumor

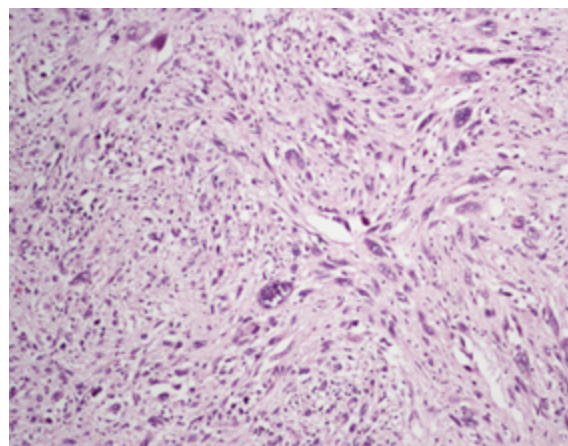
Královské Vinohrady). Pro nejasný nález CT vyšetření byla provedena biopsie suspektního ložiska nad pravou ledvinou pod ultrasonografickou kontrolou v lokální anestezii. Malý obsah bioptického materiálu neumožňoval jednoznačný diagnostický závěr. V rozvaze patologa po provedené sérii imunohistochemických vyšetření připadal v úvahu pleomorfní lipom, ale vzhledem k vyšší proliferativní aktivitě

i možnost low grade sarkomu. Pacient byl po prezentaci výsledku onkologickému kolegiu indikován k otevřené revizi retroperitonea s exstirpací ložiska. Ze střední laparotomie byla provedena exstirpace objemného tumoru vážícího 3 740 g s nutností parciální resekce pravé ledviny při její infiltraci tumorem (obr. 3). Dle operátora byl tumor makroskopicky kompletně odstraněn. Definitivní histologie verifikovala high grade pleomorfní sarkom, místy vykazující rhabdoidní rysy (obr. 4) s dekapsulací horního pólu ledviny, kdy na některých místech nádor dosahoval do okraje resektátu. Výsledek definitivní histologie byl prezentován na onkologickém kolegiu s doporučením časně kontroly s PET/CT a v případě recidivy onemocnění byla doporučena reoperace eventuálně chemoterapie. Primární reoperace vzhledem ke stanovisku operátora – peroperačně makroskopicky radikální výkon, extenzivní koagulace okrajů – nebyla indikována. Na doporučeném PET/CT vyšetření bylo popsáno nejednoznačné ložisko se zvýšenou metabolickou aktivitou v oblasti velké křivky žaludku, bez dalších jednoznačných ložisek zvýšené akumulace radiofarmaka. Vzhledem k popisovanému nálezu PET/CT bylo provedeno gastrokopické vyšetření s biopsií sliznice z oblasti popisované PET/CT vyšetřením. Histologicky byla v odebraných biopsických vzorcích popsána aktivní chronická gastritida, bez zastižení nádorových změn. Vzhledem k pozitivnímu chirurgickému okraji po provedené exstirpaci byl pacient dále dispenzarizován. Na kontrolním CT vyšetření provedeném tři měsíce od provedení PET/CT byl popsán opět objemný, kulovitě tvarovaný tumorózní útvar o velikosti 148 x 135 x 150 mm. Denzita uvedeného útvaru byla nehomogenní v úrovni od 1 HU do 29 HU. Pacient byl indikován k operační revizi a exstirpaci recidivy. Z horní střední laparotomie byla provedena exstirpace tumoru vážícího 3 500 g. Dle operátora byla radikalita výkonu vzhledem k nemožnosti odlišení neostře ohraničeného ložiska od zdravé tkáně nejistá. Definitivní histologické vyšetření potvrdilo recidivu silně nediferencovaného pleomorfního sarkomu. Nádor na několika místech zasahoval do chirurgického okraje preparátu. Vzhledem k výsledku histologie a nemožnosti radikálního odstranění



Obr. 3. Řez tumorem

Fig. 3. Cross section of the tumor



Obr. 4. High grade sarkom, hematoxilin-eozin

Fig. 4. High-grade sarcoma, haematoxylin-eosin

nádoru byl pacient indikován k adjuvantní chemoterapii. Na Onkologické klinice FNKV bylo poté aplikováno šest cyklů chemoterapie (Doxorubicin, Ifosfamid). Po ukončení chemoterapie bylo provedeno kontrolní CT vyšetření břicha. V oblasti kraniálního pólu pravé ledviny, kaudálně od okraje pravého laloku jaterního a mediálně od antra žaludku byl popsán hranolovitý útvar velikosti 35 x 36 x 27 mm, suspektní z reziduálního tumoru. Pacient byl opět indikován k exstirpaci tumoru na Chirurgické klinice FNKV. Peroperační biopsie potvrdila reziduální nádor. Vzhledem k inoperabilitě nádoru byla provedena pouze paliativní resekce tumoru. Definitivní histologie potvrdila nález silně nediferencovaného pleomorfního liposarkomu. Pro nemožnost radikálního chirurgického odstranění

ní tumoru a progresi onemocnění i po adjuvantní chemoterapii byl pacient po prezentaci výsledků onkologům indikován k paliativní systémové léčbě, která probíhá na Onkologické klinice FNKV. Dosaďovací sledování pacienta v době uveřejnění článku bylo 18 měsíců.

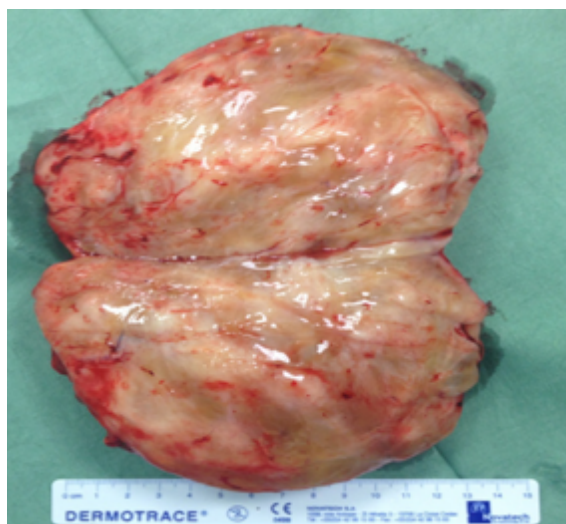
KAZUISTIKA 2

Pacientka, 59 let, byla ošetřena ambulantním urologem pro několik měsíců trvající bolesti pravého bedra. Z osobní anamnézy je pacientka po hysterektomii pro uterus myomatosus v roce 2009, dále se léčí s tyreopatií bez dalších komorbidit. Pacientka je nekuřačka a abstinentska. Při fyzikálním vyšetření byla hmatná nebolestivá rezistence v oblasti pravého mezogastria. Na provedeném ultrasonografickém vyšetření břicha byla popsána objemná expanze nad horním pólem pravé ledviny nejistého původu v největším průměru 12 cm s normálním nálezem na nitrobřišních orgánech. Na následně realizovaném CT vyšetření břicha byla popsána objemná expanze intimně naléhající na horní pól a částečně mediální stranu pravé ledviny, dobře ohraničená, suspektní z tumoru nadledviny, bez další popisované patologie (obr. 5). Provedené endokrinologické vyšetření bylo negativní. Pacientka byla indikována k operační revizi a adrenalecto-



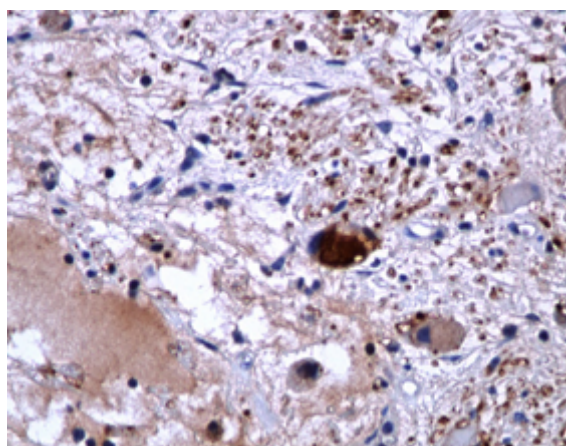
Obr. 5. CT snímek tumoru

Fig. 5. CT of tumour



Obr. 6. Řez tumorem

Fig. 6. Cross section of the tumor



Obr. 7. Detail gangliové buňky ganglioneuromu, v cytoplasmě buňky zachycen PAS pozitivní hnědý granulární pigment charakteru lipopigmentu, haematoxylin-eosin

Fig. 7. Detail of a ganglion cell in a ganglioneuroma, with a PAS-positive brown granular pigment with the character of a lipopigment detected in the cell cytoplasm. Haematoxylin-eosin stain

mii vpravo. Byla provedena kompletní exstirpace tumoru s ponecháním části nadledviny, která byla dle operátora bez reziduálního tumoru (obr. 6). V definitivní histologii preparátu byl popsán ganglioneurom bez přítomnosti změn, které by svědčily pro možnost maligního tumoru a bez infiltrace exstirpované části nadledviny (obr. 7). Radikalitu výkonu nebylo možné vzhledem k těsnému zasahování tumoru do okraje preparátu a termickým změnám podle popisu patologa spolehlivě

zhodnotit. Pacientka je vzhledem k benigní povaze nádoru, ale nejisté radikalitě výkonu, nadále přísně dispenzarizována. Po dvou letech od operace je bez známek lokální recidivy tumoru.

DISKUZE

Retroperitoneální sarkomy jsou relativně vzácné léze, které tvoří téměř 15 % sarkomů měkkých tkání. Liposarkomy patří mezi nejčastější primární retroperitoneální nádory. Vyznačují se často objemnými rozměry a škálou subtypů. Tyto nádory mají vrchol výskytu mezi 4.–6. dekadou života. Představují 10–15 % sarkomů a přibližně 20 % z nich má původ v retroperitoneu (7).

Liposarkomy jsou maligní mezenchymové nádory vycházející z mezenchymové tkáně a mohou se vyskytovat v kterékoliv tkáni těla obsahující tukové buňky (3). Na základě morfologických rysů a cytogenetických aberací je popisováno pět histologických subtypů (tab. 2). Metastazují hematogenní cestou a riziko metastáz je ovlivněno stupněm dediferenciace nádoru. Na CT jsou patrné heterogenní masy, nerovnoměrné rozložení tukové tkáně a měkkých tkání, mnohočetná septa a zvýraznění měkkotkáňových komponent. Primární léčbou je operační exstirpace tumoru. Lokální recidiva je častá a objevuje se u 2/3 pacientů, obvykle jako známka inkompletní exstirpace tumoru, vzhledem k obtížnému odlišení liposarkomu od normální retroperitoneální tukové tkáně (8, 9). Postavení radioterapie (dále jen RT) v léčbě retroperitoneálních sarkomů je stále předmětem diskuze. Podle dostupných údajů RT pravděpodobně zlepšuje lokální kontrolu onemocnění a může mít v některých případech příznivý vliv na resekalibilitu

nádoru a přežití. Na základě dostupných výsledků je preferována neoadjuvantní RT. Adjuvantní RT by měla být vyhrazena pro vysoce rizikové případy (10). Úloha chemoterapie při léčbě retroperitoneálních sarkomů zůstává spornou a kvalita dostupných důkazů je nedostačující (11, 12, 13). Celkové přežití (dále jen OS) pacientů s retroperitoneálními sarkomy je nízké. Dokonce i po kompletním odstranění nádoru jen polovina pacientů přežije pět let. Prognóza onemocnění závisí i na histologickém subtypu nádoru. Pacienti s dobře diferencovanými nádory po kompletním odstranění nádoru mají lepší prognózu onemocnění než pacienti se špatně diferencovaným tumorem (OS pět let 74 % versus 24 %) (9, 14).

Ganglioneurom je vzácný tumor vycházející ze sympatického nervového systému. Jedná se o benigní tumor složený ze Schwannových buněk a buněk gangliových. Tumor je benigní, zpravidla dobře opouzdřený. Jde většinou o spontánní nádor s rodinnou predispozicí nebo se může objevit v průběhu chemoterapie nebo radioterapie neuroblastomu. Výskyt byl hlášen u Turnerova syndromu a mnohočetné endokrinní neoplazie typ II. Nejčastější primární lokalizací je zadní mediastinum a retroperitoneum. Představuje 0,72–1,6 % primárních retroperitoneálních tumorů. Incidence je 1 : 1 000 000 (15). Retroperitoneální ganglioneuromy jsou obvykle nefunkční a asymptomatické, dokud nedosáhnou velkých rozměrů, kdy způsobují symptomy v důsledku lokální expanze a komprese přilehlých struktur. Ganglioneurom může uvolňovat katecholaminergní peptidy, které mohou vést k hypertenzní krizi v průběhu operace (16, 17). Předoperační diagnostika retroperitoneálního ganglioneuromu je často obtížná a je obvykle založena na histo-

Tab. 2. Klasifikace liposarkomů

Table 2. Classification of liposarcomas

Histologický typ	Popis
Dobře diferencované tumory	54 % zahrnující lipomu podobné, zánětlivé a sklerozující varianty
Myxoidní typ	31 % všech liposarkomů, jsou většinou dobře diferencované až středně diferencované tumory
Pleomorfní typ	méně častý typ, většinou jde o špatně diferencované tumory
Nádor tvořený kruhovými buňkami	špatně diferencovaný typ
Dediferencované tumory	vysoce maligní tumory

patologickém nálezu po chirurgickém odstranění nádoru. CT je základní zobrazovací metoda pro hodnocení, protože odhaluje rozsah nádoru, orgány původu, regionální invaze, cévní infiltrace, adenopatie a kalcifikace. Zajímavé je, že ganglioneurom má tendenci částečně nebo úplně obklopovat velké cévy, s malým nebo žádným rizikem invaze do cévního lumen. Léčba spočívá v kompletním chirurgickém odstranění nádoru, pokud je to možné. Předoperační a pooperační chemoterapie nebo radioterapie nemá žádnou cenu, pokud není ganglioneurom spojen s ganglioneuroblastomem. Vzhledem k možnosti pomalé progresi, opožděné recidivy a vzácné maligní transformaci je dlouhodobé pravidelné radiologické sledování nutné (18).

ZÁVĚR

Primární retroperitoneální tumory jsou vzácné nádory, popisované převážně v kazuistikách. Mohou pacienta ohrozit svým expanzivním růstem i v případě benigního charakteru tumoru. Zobrazovací vyšetření ne vždy umožní jejich odlišení od primárního postižení retroperitoneálních orgánů, rovněž biotické vyšetření nemusí stanovit jednoznačnou diagnózu. Nejeefektivnější léčbou, spojenou s definitivním histologickým vyšetřením a stanovením diagnózy, je potenciálně kurativní, radikální chirurgická exstirpace tumoru. Postavení radioterapie a chemoterapie v léčbě primárních retroperitoneálních tumorů není jednoznačně definováno a je předmětem studií.

LITERATURA

1. **Carbognin G, Pinali L, Procacci C.** Retroperitoneal Tumors. In: Radiologic-Pathologic Correlations from Head to Toe, Springer Berlin Heidelberg; 2005: 619–643.
2. **Broul M, Schraml J, Derner M, Čegan M.** Liposarkom retroperitonea v lokalizaci dolního polu ledviny. *Ces Urol* 2012; 16(4): 247–250.
3. **Mullinax JE, Zager JS, Gonzales RJ.** Current Diagnosis and Management of Retroperitoneal Sarcoma. *Cancer Control* 2011; 18(3): 177–187.
4. **Šafařík L.** Nádory retroperitonea. In: Dvořáček J, Babjuk M et al. *Onkourologie*, ISBN Praha: Galén; 2005: 23–24.
5. **Rajiah P, Sinha R, Cuevas C, et al.** Imaging of Uncommon Retroperitoneal Masses, *Radiographics* 2011; 31(4): 949–976.
6. **Kitajima K, Kono A, Konishi J, et al.** 18F-FDG-PET/CT findings of retroperitoneal tumors: a pictorial essay, *Jpn J Radiol.* 2013 May; 31(5): 301–309.
7. **Malkowicz SB.** Retroperitoneal tumors. In: Wein AJ, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C: *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders, 2012; 1506–1514.
8. **Goel A, Singh G, et al.** Retroperitoneal liposarcoma [online]. [citováno 2014-12-15]. Dostupný z <http://radiopaedia.org/articles/retroperitoneal-liposarcoma-2>
9. **Storm FK, Mahvi DM.** Diagnosis and Management of Retroperitoneal Soft-tissue Sarcoma. *Annals of Surgery* 1991; 214(1): 2–10.
10. **Mohindra P, Neuman HB, Kozak KR.** The Role of Radiation in Retroperitoneal Sarcomas. *Curr Treat Options Oncol* 2013; 14(3): 425–441.
11. **Windham TCH, Pisters PWT.** Retroperitoneal Sarcomas, *Cancer Control*. 2005; 12(1): 36–43.
12. **Patrikidou A, Domont J, Cioffi A, Le Cesne A.** Treating soft tissue sarcomas with adjuvant chemotherapy. *Curr Treat Options Oncol*. 2011; 12(1): 21–31.
13. **Kumar V, Misra S, Chaturvedi A.** Retroperitoneal Sarcomas- A Challenging Problem. *Indian J Surg Oncol*. Sep 2012; 3(3): 215–221.
14. **Balík M, Zoul Z, Petera J, Pacovský J, Brodák M.** Výsledky léčby retroperitoneálních sarkomů a jejich hlavní rizika. *Ces Urol*. 2011; 15(2): 113–119.

15. Singh J, Priyadarshi VK, Pandey PK, et al. Retroperitoneal ganglioneuroma. APSP J Case Rep 2013; 4; 8.
16. Bove KE, McAdams AJ. Composite ganglioneuroblastoma. An assessment of the significance of histological maturation in neuroblastoma diagnosed beyond infancy. Arch Pathol Lab Med 1981; 105: 325–330.
17. Kováčová B, Majerová Z, a kol. Benigní schwannom retroperitonea, Ces. Urol 2014; 18(1): 40–43.
18. Sataa S, Hmidi M, Rhouma SB, et al. Retroperitoneal Ganglioneuroma Presenting as a Right Renal Mass in an Adult Patient: A Case Report and Literature Review. UroToday International Journal 2010; 3 (5): 1.

Prof. MUDr. Milan Hora, Ph.D., MBA obdržel čestný doktorát na prestižní rumunské univerzitě

28. 5. 2015 byl prof. MUDr. M. Horovi Ph.D., MBA udělen titul Doctor honoris causa na „Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania.

Čestný doktorát byl udělen při příležitosti konání IIIrd Scientifical Congress with international participation, Bukurešť, Rumunsko, ve dnech 28.–30. května 2015.

Srdečně blahopřejeme!



Vedení univerzity. Čtvrtý zleva je rektor akademik Ioanel Sinescu, mj. též přednosta největší urologické kliniky v Rumunsku (Center of Urological Surgery and Renal Transplantation, Fundeni Clinical Institute, Bucharest, Romania)



Rektor I. Sinescu předává prof. Horovi diplom Doctor honoris causa



Diplom Doctor honoris causa

ASYNCHRONNÍ BILATERÁLNÍ SEMINOM NA PODKLADĚ INTRATUBULÁRNÍ GERMINÁLNÍ NEOPLAZIE – NEKLASIFIKOVATELNÝ TYP

ASYNCHRONOUS BILATERAL SEMINOMA BASED ON INTRATUBULAR GERM
CELL NEOPLASIA UNCLASSIFIED TYPE

Jakub Musil, Daniel Bulíř, Jan Jandejsek

Urologické oddělení, Oblastní nemocnice Kolín a.s.

Došlo: 21. 3. 2015

Přijato: 30. 4. 2015

Kontaktní adresa:

MUDr. Jakub Musil
Urologické oddělení ONK a.s.
Žižkova 146, 280 00 Kolín III
e-mail: musiljakub@email.cz

Střet zájmů: žádný.

Prohlášení o podpoře:

Zpracování tohoto sdělení nebylo podpořeno žádnou společností.

SOUHRN

Musil J, Bulíř D, Jandejsek J. Asynchronní bilaterální seminom na podkladě intratubulární germinální neoplazie – neklasifikovatelný typ.

Cíl práce: Prezентujeme kazuistiku pacienta, u kterého došlo k rozvoji oboustranného seminomu na podkladě intratubulární germinální neoplazie – neklasifikovatelný typ (IGCNU – intratubular germ cell neoplasia unclassified type).

Kazuistika: Pacient s anamnézou seminomu levého varlete klinického stadia I a IGCNU po ra-

dikální orchiektomii a adjuvantní radioterapii byl odeslán k urologickému vyšetření pro suspektní tumor solitárního pravého varlete dle sonografického vyšetření. Indikovali jsme 3biopsii varlete, která prokázala přítomnost IGCNU. Následovala radikální orchiektomie, kde byl histologicky verifikován klasický seminom.

Závěr: Intratubulární germinální neoplazie představuje vysoké riziko rozvoje invazivního germinálního tumoru varlete. Léčba zahrnuje radioterapii či chemoterapii cisplatinou. Alternativou je pečlivá dispenzarizace a pravidelné sonografické kontroly, zejména u pacientů se solitárním varletem, kteří chtějí zachovat fertilitu a endokrinní funkci.

Biopsie kontralaterálního varlete u pacientů s germinálním tumorem k vyloučení IGCNU by měla být provedena v případě kryptorchizmu, poruchy spermiogeneze a atrofií varlete s objemem pod 12 ml, vhodná je rovněž u pacientů s mikrolitiázou varlete a předchozím výskytem IGCNU.

KLÍČOVÁ SLOVA

Intratubulární germinální neoplazie, klasický seminom, radikální orchiektomie, mikrolitiáza varlete.

SUMMARY

Musil J, Bulíř D, Janděšek J. Asynchronous bilateral seminoma based on intratubular germ cell neoplasia unclassified type.

Objective: We are presenting a case report of young man who developed an asynchronous bilateral seminoma based on an intratubular germ cell neoplasia of unclassified type (IGCNU).

Case report: A patient, with history of a stage I seminoma of the left testis, based on an IGCNU of the left testis, after a radical orchidectomy and adjuvant radiotherapy, was referred to the urology clinic with a suspected tumor of the right testis. A testicular biopsy was made and the histological examination showed an IGCNU. A radical orchidectomy was performed and a seminoma was found.

Conclusion: IGCNU is a precursor lesion of germ cell testicular tumors. Treatment of the IGCNU includes radiotherapy or chemotherapy with cisplatin. Surveillance remains an option for those with a solitary testicle who wish to preserve fertility and endocrine function.

A contralateral testicular biopsy, in patients with a history of germ cell tumors, should be made in cases of cryptorchidism, poor spermatogenesis, and testicular atrophy with a testicular volume of less than 12 ml. Biopsy is also recommended in patients with testicular microlithiasis and history of ITGCNU.

KEY WORDS

Intratubular germ cell neoplasia unclassified – ITGCNU, seminoma, radical orchidectomy, testicular microlithiasis.

.....

ÚVOD

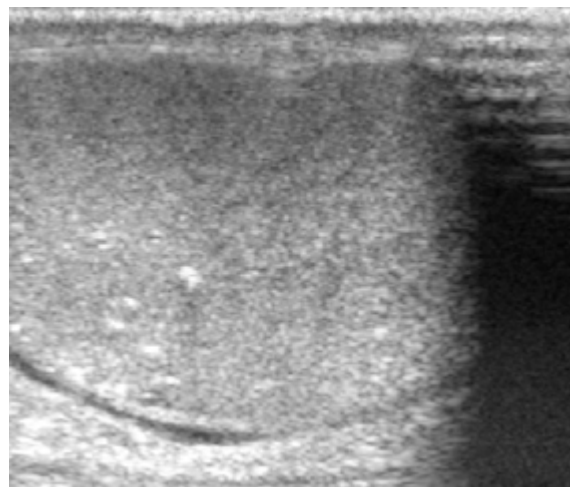
Germinální nádory varlete představují nejčastější malignitu u mladých mužů, maximum jejich výskytu je mezi 25–34 lety věku. V roce 2011 činila incidence nádorů varlat 9,05/100 000, u seminomů byla incidence 5,33/100 000 (ÚZIS ČR). Intratubulár-

ní germinální neoplazie – neklasifikovatelný typ je společnou prekancerózou pro všechny germinální tumory varlete s výjimkou spermatocytárního seminomu. Je charakterizována vysokým rizikem progresu v invazivní tumor – 50% do 5 let (1, 2). Diagnostika IGCNU (IGCNU – intratubular germ cell neoplasia unclassified type) se opírá o biotické vyšetření, sonografický nálezn na varleti bývá zpravidla normální. Při biopsii se doporučuje odběr dvou vzorků z různých částí varlete, přesto však zůstává cca 0,5 % falešně negativních nálezů. Terapie IGCNU není některými autory považována za nezbytnou, možná je zde pečlivá dispenzarizace pacientů spočívající v samovyšetřování a pravidelných sonografických kontrolách. Argumentem pro tento postup je vysoká míra komplikací po radioterapii a časný záchyt nádorů nízkého stágu.

V této kazuistice prezentujeme případ pacienta, u kterého došlo na podkladě IGCNU k rozvoji bilaterálního klasického seminomu.

KAZUISTIKA

Pacient nar. 1986 poprvé navštívil urologickou ambulanci začátkem listopadu 2011 pro zvětšení levého varlete, dle sonografického vyšetření byl verifikován tumor levého varlete o vel. 35 x 25 mm, v pravém varleti jsme zachytili mikrolitiázu v horním pólu varlete (obr. 1). Laboratorní výsled-



Obr. 1. Ultrazvukový nálezn mikrolitiázy horního pólu pravého varlete

Fig. 1. Testicular microlithiasis of right testis



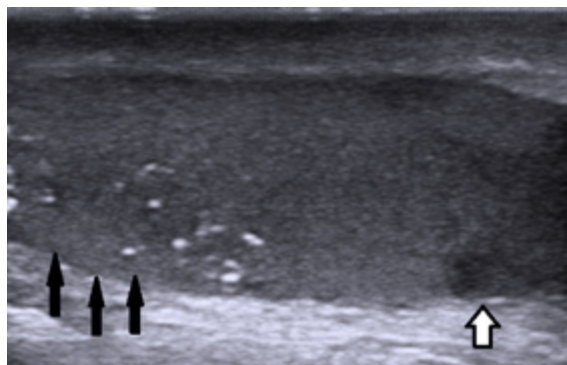
Obr. 2. Preparát levého varlete s ložiskově prokrváčeným tumorem (foto Radim Žalud)

Fig. 2. Left testis with tumour – section (photo Radim Žalud)

ky: AFP 1,00 IU/ml, CEA 1,38 $\mu\text{g/l}$, free beta hCG pod 2,00 mIU/ml, LD 3,71 $\mu\text{kat/l}$. Osobní anamnéza byla bez pozoruhodností, pacient dosud zdravý, nekuřák, varlata měl sestouplá normálně. Pacient byl indikován k radikální orchiektomii vlevo. Histologické vyšetření prokázalo klasický seminom, v okolí nádoru projevy intratubulární germinální neoplazie, uzavřeno jako pT1, klinické stadium I (obr. 2). Na základě rozhodnutí onkologického semináře následovala adjuvantní radioterapie 23,4 Gy zaměřená na paraaortální lymfatické uzliny. Restagingová vyšetření neprokázala recidivu či generalizaci onemocnění.

Vzhledem k mikrolitiáze kontralaterálního varlete a anamnéze seminomu byl pacient pravidelně sonograficky kontrolován v tříměsíčních intervalech, opakovaně bez průkazu ložiskových změn charakteru tumoru pravého varlete, mikrolitiáza zůstávala omezena na horní pól varlete. Sérové hladiny nádorových markerů se po ukončení léčby pohybovaly ve fyziologickém rozmezí.

Koncem dubna 2014 byl pacient odeslán onkologem pro suspektní tumor solitárního pravého varlete dle sonografického vyšetření. Sonograficky bylo zjištěno drobné, cca 5mm hypoechogenní ložisko



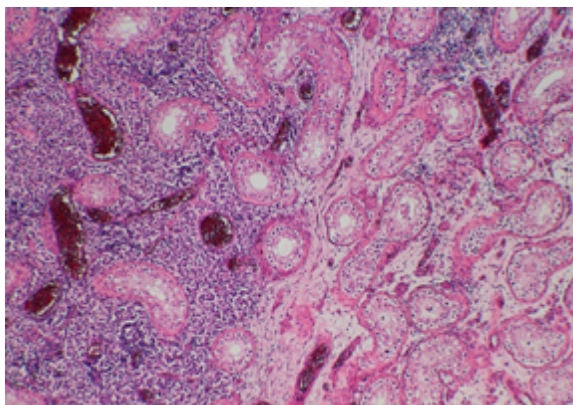
Obr. 3. Ultrazvukový nález 5 mm hypoechogenního ložiska dolního pólu pravého varlete (bílá šipka), mikrolitiáza horního pólu varlete (černé šipky)

Fig. 3. Ultrasound finding of hypoechogenic focus, 5 mm in diameter, in distal third of right testis (white arrow), testicular microlithiasis (black arrows)

v dolním pólu varlete (obr. 3), palpační nález na varleti byl normální. Laboratorní výsledky: AFP 1,40 IU/ml, CEA 1,37 $\mu\text{g/l}$, free beta hCG pod 2,00 mIU/ml, LD 3,09 $\mu\text{kat/l}$. Vzhledem k nejasnému sonografickému nálezu a solitárnímu varleti jsme indikovali pacienta k biopsii varlete. Peroperační ultrasonografie však již zmíněné ložisko neprokázala, byla odebrána biopsie varlete – dva vzorky 4 x 3 mm a 6 x 3 mm. Histologické vyšetření prokázalo intratubulární germinální neoplazii, neklasifikovatelný typ.

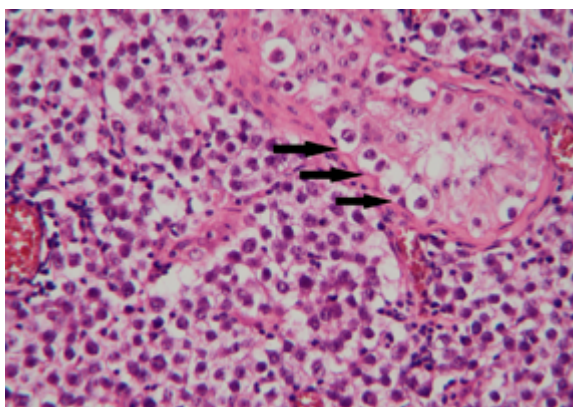
Pacient byl řádně poučen o riziku progresu onemocnění do invazivního nádoru pravého varlete a o terapeutických možnostech – radikální orchiektomii, chemoterapii či pravidelných UZ kontrolách a samovyšetřováním. Radioterapie nebyla indikována vzhledem k již proběhlé radioterapii před třemi lety. Po konzultaci s onkologem přistoupil na provedení radikální orchiektomie vpravo, před výkonem byla provedena kryokonzervace spermatu.

Histologické vyšetření přineslo překvapující výsledek – makroskopicky varle v převaze nenápadné, v dolním pólu neostře ohraničený naředlý okrsek 5 x 7 mm. Mikroskopicky ve varleti prakticky v celém rozsahu dominuje intratubulární germinální neoplazie, neklasifikovatelný typ, naředlý okrsek v dolním pólu je klasický seminom bez lymfovaskulární propagace, pT1 + pTis (obr. 4, 5). Pacient podstoupil tři série adjuvantní chemoterapie karbo-
platinou AUC 7 (AUC – area under curve – plocha pod koncentrační křivkou), v současné době je bez



Obr. 4. Histologický preparát – vpravo IGCNU, vlevo infiltrace seminomem (Hematoxylin – eosin, zvětšení 40 x, foto Radim Žalud)

Fig. 4. Histological specimen – IGCNU on the right, seminoma on the left (Hematoxylin – eosin, magnification 40 x, photo Radim Žalud)



Obr. 5. Detail histologického preparátu – vpravo nahoře kanálek s buňkami IGCNU (šipky), v okolí infiltrace klasickým seminomem (Hematoxylin – eosin, zvětšení 40 x, foto Radim Žalud)

Fig. 5. Detail of histological specimen – tubule with IGCNU cells (arrows), surrounded by seminoma (Hematoxylin – eosin, magnification 200 x, photo Radim Žalud)

známek generalizace onemocnění, trvá kompletní remise. Pro rozvoj hypogonadizmu jsme nasadili substituci testosteron undecanoátem 1 000 mg intramuskulárně v intervalu tří měsíců.

DISKUZE

Intratubulární germinální neoplazie neklasifikovatelného typu (IGCNU – intratubular germ cell

neoplasia unclassified type) představuje společnou prekurzorovou lézi pro všechny typy germinálních tumorů s výjimkou spermatocytárního seminomu. Jako první IGCNU popsal Skakkebaek v roce 1972 na biopsiích dvou infertilních pacientů, u kterých se vyvinul germinální tumor varlete. Etiologie IGCNU je předmětem výzkumu, v současné době se uvažuje o 2 možných mechanismech vzniku: regrese spermatogonií směrem k fenotypu primordiálních buněk nebo abnormální perzistence gonocytů po neonatálním období. Progrese IGCNU v invazivní tumor bývá spojena se ztrátou PTEN genu a expresí p18. Zisk (gain) chromozomu 12p umožňuje buňkám IGCNU přežít bez interakce se Sertoliovými buňkami a je již znakem invazivního nádoru (3).

Mikroskopicky je IGCNU charakterizována přítomností germinálních buněk s objemnou vakuolizovanou cytoplazmou bohatou na glykogen, pozitivně reagující při barvení PASem. Jádra jsou velká, nepravidelná, s hrubým chromatinem a dvěma i více jadérky (4, 5). Výjimkou nejsou ani atypické mitózy. Tubulární bazální membrána bývá obvykle ztlustělá, vlastní spermatogeneze bývá redukována nebo chybí zcela. Mikroskopicky je možno rovněž pozorovat výskyt drobných amorfních mikrokalcifikací, které jsou dle některých autorů typické pro germinální tumory včetně IGCNU, koncentricky vrstvené mikrokalcifikace nejsou pro IGCNU a germinální tumory typické, ale mohou být přítomny. Lymfocytární celulizace v okolí IGCNU by měla vzbudit podezření na mikroinvazi. Imunohistochemické vyšetření vykazuje pozitivitu placentární alkalické fosfatázy (PLAP), c-kit a OCT 3/4 (6). PLAP je jeden z prvních studovaných markerů, vyskytuje se u 98 % seminomů, 97 % embryonálních karcinomů, 98 % IGCNU, avšak nenachází se v normální tkáni varlete (3). V diferenciální diagnostice je třeba odlišit poruchu vyžrávání spermatogonií tzv. spermatogenic arrest (5), tato léze nereaguje s PLAP ani OCT 3/4.

IGCNU typicky nacházíme u osob vyšetřovaných pro infertilitu, somatosexuální poruchu typu intersexu, u pacientů s kryptorchizmem a u kontralaterálních germinálních tumorů varlete. Přítomnost IGCNU byla prokázána i u pacientů s retroperitoneálními extratestikulárními germinálními tumo-

ry s negativním klinickým nálezem na varlatech. Výskyt IGCNU u pacientů po radikální orchiektomii představuje 5 %. Riziko progresu v invazivní nádor do pěti let přesahuje 50 %, po sedmi letech toto riziko činí 90 %.

Neexistuje jednotný konsenzus na léčbu IGCNU. Dle doporučení EAU (7) je metodou první volby radioterapie 16–20 Gy, radioterapie s sebou ovšem nese vysoké riziko poruchy produkce testosteronu a spermiogeneze. Alternativou je pečlivá dispenzarizace s pravidelnými sonografickými kontrolami po třech měsících a samovyšetřováním alespoň 1 x měsíčně. Chemoterapie cisplatinou je zatížena vysokým procentem recidiv – 20 % po pěti letech a 40 % po deseti letech (2, 8). Radikální orchiektomie by měla být provedena vždy u pacientů se suspekci na invazivní tumor, v případě příznivých anatomických poměrů je u menších tumorů možný orgán šetřící výkon (9).

Otázkou zůstává problematika biopsie kontralaterálního varlete u pacientů s germinálním tumorem varlete. Guidelines EAU tento výkon paušálně nedoporučuje, je doporučen pouze u pacientů s vysokým rizikem – tj. pacientů s anamnézou kryptorchizmu, poruchou spermiogeneze a atrofii varlete s objemem pod 12 ml. Není zde zohledněna ani přítomnost mikrolitiázy, ani přítomnost IGCNU. Tan (10) ve své metaanalýze hodnotící predikci germinálních tumorů varlete u pacientů s mikrolitiázou uvádí relativní riziko výskytu IGCNU 8,5 resp. 10,5 při současné diagnóze germinálního tumoru

kontralaterálního varlete resp. IGCNU. Holm (11) ve své práci udává až 26,8 x (!) vyšší riziko IGCNU u pacientů s mikrolitiázou a současným výskytem kontralaterálního tumoru. U asymptomatických mužů bez další patologie při ultrasonografickém vyšetření varlat však mikrolitiáza nepředstavuje zvýšení relativního rizika výskytu germinálního tumoru a biopsie varlete v těchto případech není indikována.

ZÁVĚR

Námi prezentovaná kazuistika poukazuje na opomíjenou klinickou jednotku IGCNU, která představuje prekancerózu pro většinu germinálních tumorů varlete. Mikrolitiáza varlete ani předchozí diagnóza IGCNU není dle aktuálních guidelines EAU indikací k biopsii kontralaterálního varlete u pacientů s předchozím germinálním tumorem. Na základě našich zkušeností by bylo vhodné tyto pacienty zařadit do skupiny s vysokým rizikem.

PODĚKOVÁNÍ

Autoři děkují prim. MUDr. Radimu Žaludovi, přednostovi Oddělení patologie Oblastní nemocnice Kolín a.s., za poskytnutí fotografické dokumentace a konzultaci histopatologického nálezu.

LITERATURA

1. Brabrand S, Fosså SD, Cvancarova M, et al. Probability of metachronous testicular cancer in patients with biopsy-proven intratubular germ cell neoplasia depends on first-time treatment of germ cell cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30(32): 4004–4010.
2. Montironi R. Intratubular germ cell neoplasia of the testis: testicular intraepithelial neoplasia. *Eur Urol*. 2002 Jun; 41(6): 651–654.
3. Risk MC, Masterson TA. Intratubular germ cell neoplasms of the testis and bilateral testicular tumors: Clinical significance and management options, *Indian J Urol*. 2010 Jan-Mar; 26(1): 64–71.
4. Hes O, Michal M, Hora M. Intratubulární germinální neoplazie – přehled problematiky s přihlédnutím ke klasifikaci WHO 2004, *Čes.-slov. Patol.*, 43, 2007, No. 4, p. 136–140.
5. Hes O, Michal M, Mukenšabl P, et al. Nádory varlat, Plzeň, 2007: 11–18.
6. Jones TD, Ulbright TM, Eble JN, Cheng L. OCT4: A sensitive and specific biomarker for intratubular germ cell neoplasia of the testis. *Clin Cancer Res*. 2004 Dec 15; 10(24): 8544–8547.

7. **Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al.** Guidelines on testicular cancer, EAU, 2012: 8.
8. **Dieckmann KP, Wilken S, Loy V, et al.** Treatment of testicular intraepithelial neoplasia (intratubular germ cell neoplasia unspecified) with local radiotherapy or with platinum-based chemotherapy: a survey of the German Testicular Cancer Study Group., *Ann Oncol.* 2013 May; 24(5): 1332–1337.
9. **Mehmet B, Yuksel, Gumus B, Özbek E, Nese N.** A Unique Case of Bilateral Synchronous Testicular Tumor with Concomitant Bilateral Diffuse Intratubular Germ Cell Neoplasia: Testis Sparing Surgery and Local Radiotherapy, *Curr Urol.* Jan 2013; 6(3): 165–168.
10. **Tan IB, Ang KK, Ching BC, Mohan C, Toh CK, Tan MH.** Testicular microlithiasis predicts concurrent testicular germ cell tumors and intratubular germ cell neoplasia of unclassified type in adults: a meta-analysis and systematic review. *Cancer.* 2010 Oct 1; 116(19): 4520–4532.
11. **Holm M, Hoei-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE.** Increased risk of carcinoma in situ in patients with testicular germ cell cancer with ultrasonic microlithiasis in the contralateral testicle. *J Urol.* 2003; 170: 1163–1167.
12. **de Gouveia Brazao CA, Pierik FH, Oosterhuis JW, Dohle GR, Looijenga LH, Weber RF.** Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men. *J Urol.* 2004; 171: 158–160.
13. **Elzinga-Tinke JE, Sirre ME, Looijenga LH, van Casteren N, Wildhagen MF, Dohle GR.** The predictive value of testicular ultrasound abnormalities for carcinoma in situ of the testis in men at risk for testicular cancer. *Int J Androl.* 2009 Oct 21.

TUMOR GLANS PENIS JAKO KLINICKÁ MANIFESTACE PLAZMABLASTICKÉHO LYMFOMU

TUMOR GLANS AS A CLINICAL MANIFESTATION OF PLASMABLASTIC LYMPHOMA

Daniel Bulíř, Jan Jandejsek, Vojtěch Láška, Lukáš Wagenknecht, Jakub Musil

Urologické oddělení, Oblastní nemocnice Kolín a.s.

Došlo: 12. 1. 2015

Přijato: 30. 4. 2015

Kontaktní adresa:

MUDr. Daniel Bulíř

Urologické odd. ONK a.s.

Žižkova 146, 280 00 Kolín III

e-mail: daniel.bulir@seznam.cz

Střet zájmů: žádný.

Prohlášení o podpoře:

Zpracování tohoto sdělení nebylo podpořeno žádnou společností.

SOUHRN

Bulíř D, Jandejsek J, Láška V, Wagenknecht L, Musil J. Tumor glans penis jako klinická manifestace plazmablastického lymfomu.

Cíl práce: V kazuistice prezentujeme raritní nález primárního plazmablastického lymfomu penisu, který klinicky imitoval karcinom glans penis. Jedná se o druhý publikovaný případ tohoto typu lymfomu penisu ve světě.

Kazuistika: Pacient, narozen 1929, byl odeslán na naše pracoviště ošetřujícím urologem pro nově zjištěný exofytický tumor glans penis, indikovali jsme parciální amputaci penisu. Histologické vyšet-

ření amputátu prokázalo primární plazmablastický lymfom. Následná restagingová vyšetření neprokázala systémové onemocnění, pacient je nyní 22 měsíců po výkonu bez známek onemocnění a zůstává v hematologické dispenzární péči.

Závěr: Primární plazmablastický lymfom penisu představuje extrémně raritní diagnózu, ve světové literatuře je popsán pouze jediný případ. Jedná se o agresivní typ lymfomu, který obvykle vede v krátké době ke smrti pacienta. Ačkoli léčba těchto nádorů je převážně založena na chemoterapii, u našeho pacienta vedl radikální operační výkon k úplnému vyléčení.

KLÍČOVÁ SLOVA

Primární lymfom penisu, plazmablastický lymfom, EBV infekce, parciální amputace penisu.

SUMMARY

Bulíř D, Jandejsek J, Láška V, Wagenknecht L, Musil J. Tumor glans as a clinical manifestation of plasmablastic lymphoma.

We report a case of an elderly man who has presented with tumorous affection involving the uncircumcised penile glans and prepuce. Primary clinical examination gave strong suspicion for primary carcinoma of penis, therefore a suprapubic cystostomy and partial amputation of penis were

performed. Histopathological examination revealed uncommon diagnosis of plasmablastic lymphoma involving glans penis and prepuce. The vast majority of penile tumours are squamous cell carcinomas, primary malignant lymphoma of penis is extremely rare. As staging results were negative, no adjuvant systemic chemotherapy was necessary. Histological diagnosis of this pathological entity is challenging due to its rarity.

KEY WORDS

Primary penile lymphoma, plasmablastic lymphoma (PBL), Epstein–Barr virus infection, partially penile amputation.

.....

ÚVOD

Nádory penisu jsou ve většině případů tvořeny spinocelulárním karcinomem, v rozvinutých zemích představují asi 0,5–1 % všech karcinomů u mužů. Dle údajů SVOD (Systém pro vizualizaci onkologických dat) činila v roce 2011 incidence nádorů penisu 1,18/100 000. Maximum výskytu bylo ve věkové skupině 65–80 let.

Primární lymfom penisu patří mezi extrémně raritní diagnózy, ve světové literatuře je od roku 1962 publikováno pouze okolo 60 případů všech histologických subtypů. Námi prezentovaný primární plazmablastický lymfom penisu je druhý publikovaný případ tohoto typu ve světě.

Plazmablastický lymfom je vzácnou podjednotkou difuzního velkobuněčného B-lymfomu (DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma). Jedná se o agresivní nádor s vysokou mitotickou aktivitou, charakterizován je velmi špatnou prognózou a slabou odpovědí na léčbu. Medián přežití u HIV negativních pacientů činí devět měsíců vs. 14 měsíců u HIV pozitivních pacientů.

KAZUISTIKA

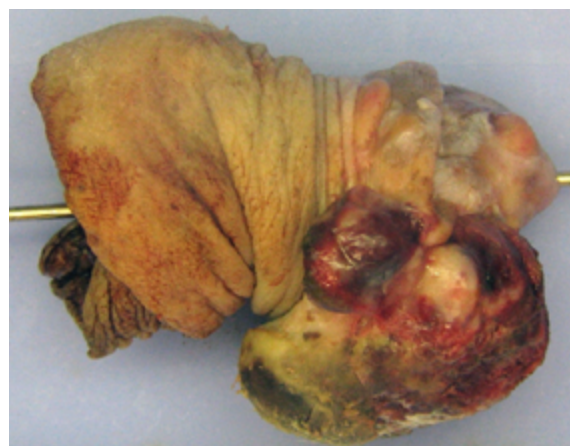
Muž, 84 let, byl akutně přijat na urologické oddělení pro afekci na glans penis. Pacient byl dosud

léčen u spádového urologa pro benigní hyperplazii prostaty. V osobní anamnéze udával diabetes mellitus se specifickými komplikacemi – polyneuropatie, nefropatie, dále syndrom anginy pectoris, dyslipidémii, hyperurikémii a stav po hluboké žilní trombóze femorální žíly vpravo s plicní embolií.

Při vstupním vyšetření byl zjištěn na pravé straně glans penis exofytický, povrchově nekrotický tumor o velikosti 35 x 30 x 15 mm přecházející na vnitřní list předkožky, palpační vztah tumoru ke kavernózním tělesům nebyl jednoznačný, ústí močové trubice bylo bodovitě zúžené. Ultrasonografie kavernózních těles neprokázala jednoznačnou infiltraci. Z laboratorních výsledků při přijetí známky mírně zvýšené kreatinémie 135,2 $\mu\text{mol/l}$ při známé diabetické nefroskleróze, urea 7,6 mmol/l, glykémie 16,0 mmol/l. Hodnoty CRP, iontů, jaterních transamináz i krevního obrazu byly v normě.

Vzhledem k objemné prostatě a intimnímu vztahu tumoru k ústí močové trubice jsme pacientovi založili punkční epicystostomii 10 ch v lokální analgezi. Po nezbytné přípravě jsme následně provedli parciální amputaci penisu v rozsahu zajišťujícím bezpečný lem a dostatečnou radikalitu výkonu. Pacientovi byl zaveden permanentní močový katétr a následně byl epicystostomický drén po zhojení rány extrahován.

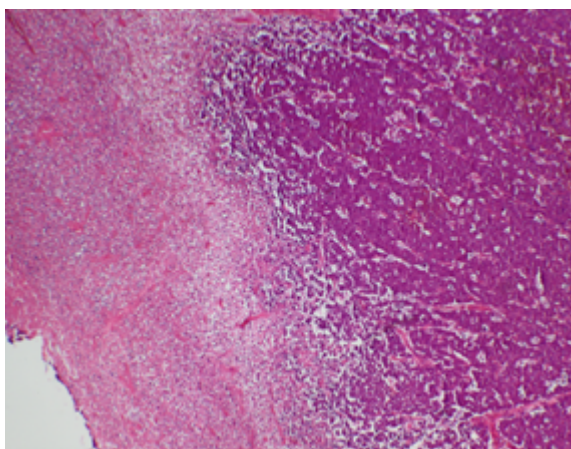
Histologické vyšetření preparátu přineslo následující výsledek: makroskopicky se jednalo o exofy-



Obr. 1. Amputát penisu – makroskopicky patrný exofytický tumor glandu přecházející na vnitřní list předkožky (foto R. Žalud)

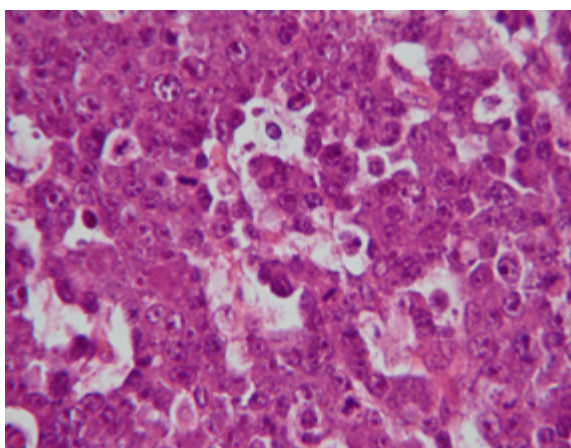
Fig. 1. Tumour of glans penis on removed part of penis (Photo R. Žalud)

tický povrchově nekrotický tumor na pravé polovině glandy, přecházející na vnitřní list předkožky (obr. 1). V okolí tumoru byla na glandu i předkožce vícečetná satelitní, plošně polypoidní ložiska šedo-hnědé barvy. Mikroskopicky měla všechna ložiska vzhled atypických velkých lymfoidních elementů s příměsí plazmocytů a malých lymfocytů (obr. 2, 3). Nádorové buňky nedosahovaly resekčních okrajů, kavernózní tělesa ani uretra nebyla nádorem postižena. Imunohistochemicky vykazovaly nádorové elementy fokální pozitivitu CD45 (marker leukocy-



Obr. 2. Histologický preparát – plasmablastický lymfom (vpravo), nekrotická povrchová zóna (vlevo), (Hematoxylin – eosin, zvětšení 40x, foto Radim Žalud)

Fig. 2. Plasmablastic lymphoma – necrotic surface zone (Photo R. Žalud)



Obr. 3. Detail plasmablastického lymfomu – velké atypické lymfoidní elementy (Hematoxylin – eosin, zvětšení 400x, foto Radim Žalud)

Fig. 3. Plasmablastic lymphoma – detail of large atypical lymphoid elements (Photo R. Žalud)

tů), negativitu CD20 (marker B-lymfocytů), AE1/3, p63, S100 (epiteliální markery), pozitivitu CD138 (marker plazmocytů) a CD56 (marker NK buněk). Nádor vykazoval vysokou mitotickou aktivitu, proliferční marker Ki67 byl pozitivní u více než 90 % nádorových buněk. Diferenciálně diagnosticky byl zvažován periferní T-lymfom NOS a anaplastický velkobuněčný lymfom.

Nález byl konzultován s Ústavem patologie a molekulární medicíny FN Motol. Byla doplněna analýza EBER (Epstein-Barr encoded RNA), která potvrdila přítomnost latentní EBV infekce. Nález byl uzavřen jako plasmablastický lymfom.

Pacienta jsme na základě histologického vyšetření předali do péče hematologa. V rámci stagingu byla provedena průtoková cytometrie periferní krve, sternální punkce a imunoELFO bílkovin séra – vše s fyziologickým nálezem. Sérové hodnoty beta-2mikroglobulinu při zahájení léčby byly 3 272,0 mg/l, v průběhu sledování byl zaznamenán lehký pokles na hodnoty kolem 2 800 mg/l a v současné době činí 3 161 mg/l. Provedené CT hrudníku a břicha neprokázalo lymfadenopatii, pouze parailicky byly oboustranně zobrazené uzliny hraniční velikosti. Nález na ostatních hrudních a břišních orgánech byl fyziologický. Vzhledem k negativnímu stagingu nebyla adjuvantní terapie podána. Pacient je v současné době 22 měsíců od stanovení diagnózy bez známek onemocnění a zůstává nadále v hematologické dispenzární péči.

DISKUZE

Plasmablastický lymfom, obdobně jako např. intravaskulární velkobuněčný B-lymfom, DLBCL asociovaný s chronickým zánětem či lymfomatoidní granulomatóza, spadá do kategorie difuzních velkobuněčných B-lymfomů (DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma). Pod tuto širší diagnózu DLBCL spadá dle WHO klasifikace z roku 2008 skupina zralých lymfoproliferací histologicky charakterizovaná difuzním růstem velkých B lymfocytů. Ve svém souhrnu představuje DLBCL nejčastější typ non Hodgkinových lymfomů.



Obr. 4. Výsledný pooperační stav – pahýl penisu, bez lokální recidivy lymfomu

Fig. 4. Outcome after the radical surgery, no residual tumour or local relapse

Plazmablastický lymfom představuje raritní subtyp DLBCL, poprvé popsán v roce 1997. Nejčastěji se vyskytuje v ústní dutině HIV pozitivních pacientů, ačkoli byl popsán výskyt i v jiných lokalizacích. V poslední době je publikován plazmablastický lymfom i u HIV negativních osob, zejména v souvislosti s transplantací solidních orgánů, imunosupresivní terapií, léčbou steroidy a jinými hematologickými malignitami.

Přesná etiologie nádoru není plně objasněna, jistě se zde podílí latentní infekce EBV. Tento fakt je více zřejmý u HIV pozitivních pacientů. U HIV negativních pacientů je infekce EBV prokazatelná pouze ve 45 %.

Morfologicky se jedná o monomorfní proliferaci velkých buněk – plazmablastů s vysokou mitotickou aktivitou, Ki67 bývá vysoce pozitivní. Imunohistochemicky je typická negativita CD20, variabilní pozitivita CD45 a pozitivita markerů plazmocytů tj. MUM 1, EMA, CD138 a CD 38. Diferenciálně diagnosticky je třeba vyloučit jiný typ DLBCL, plazmocytom, nediferencovaný karcinom a maligní melanom. Významným diagnostickým nástrojem je zde analýza EBER k průkazu infekce EBV.

Prognóza pacientů s plazmablastickým lymfomem je velmi nepříznivá, jedná se o velmi agresivní typ nádoru s rychlou progresí a nedostatečnou odpovědí na léčbu. Roční mortalita zde dosahuje až 60%. Medián přežití je horší u HIV negativních

pacientů – 9 měsíců vs. 14 měsíců u HIV pozitivních osob.

V léčbě plazmablastického lymfomu neexistuje jednotný konsensus, příčinou je malý počet případů a nedostatek zkušeností. Léčba je tak zpravidla založena na zkušenostech a uvážení lékaře. Uplatňuje se zde několik chemoterapeutických režimů, nejčastěji využívaným je režim CHOP obsahující cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednison a režim hyper-CVAD obsahující cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, dexametason, mesnu, metotrexát, leukovorin a cytarabin. Alternativou je i lokální radioterapie. Autologní či allogenní transplantace hematopoetických buněk je vyčleněna pro pacienty s relabujícím onemocněním. V případě prezentovaného pacienta bylo onemocnění definitivně vyřešeno radikálním amputačním výkonem. Následné komplexní hematologické vyšetření neprokázalo známky systémového onemocnění, proto nebyla indikována adjuvantní léčba. I přes známé agresivní chování tohoto typu lymfomu je pacient v kompletní remisi.

ZÁVĚR

Ačkoliv jsou tumorózní afekce v oblasti penisu v drtivém procentu případů tvořeny spinocelulárním karcinomem, u něhož jsou vyšetřovací a léčebné postupy standardizovány, je třeba myslet i na některá vzácnější a méně častá onemocnění. Při jakémkoliv podezření je potom třeba zvážit provedení biopsie ložiska a dle histologického vyšetření případnou léčbu upravit, i s nadějí na záchrannou léčbu. Je třeba mít na paměti, že pro pacienta je parciální amputace penisu výkon mutilující, výrazně zasahující do fyzické i psychické integrity jedince.

PODĚKOVÁNÍ

Autoři článku děkují prim. MUDr. Radimu Žaludovi (Oddělení patologie, Oblastní nemocnice Kolín a.s.) za poskytnutí fotografické dokumentace a prof. MUDr. Romanu Kodetovi, CSc. (Ústav patologie a molekulární medicíny, FN Motol) za konzultační nález při stanovení diagnózy.

LITERATURA

1. Presti JC. Genital Tumors. Smiths Gen.Urol., 2004; 23: 395–397.
2. Dvořáček J, Babjuk M, et al. Onkourologie 2005; 6: 445–467.
3. Fabian P, Boudová L. Poznámky ke 4. vydání klasifikace lymfomů WHO, 2009 Klin Onkol; 22(3): 121–122.
4. Šálek D, Vášová I, Janíková A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma. Postgrad. Med., 2011.
5. Sun J, Medeiros LJ, Lin P, Lu G, Bueso-Ramos CE, You MJ. Plasmablastic lymphoma involving the penis: a previously unreported location of a case with aberrant CD3 expression. Path Journ, 2011; (43): 54–57.
6. Swerdlow S, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2008.
7. Li Chu, Wei Mao, Kim Curran Vikramsingh, Xi Liu, et al. Primary malignant lymphoma of the glans penis: a rare case report and review of the literature, Asian J Androl. 2013 Jul; 15(4): 571–572.

Do České urologie č. 3 připravujeme

- Detekce cirkulujících nádorových buněk u urologických nádorů
- Porovnání výsledků různých technik magnetické rezonance prostaty v předoperačním stagingu karcinomu prostaty
- Výskyt a řešení urologických komplikací po totální pánevní exenteraci provedené pro pokročilé nádory malé pánve
- Asynchronní nádorová kvadruplicita (triplicita urologických malignit)
- Iatrogenní léze močového diagnostikována po měsíci
- Inkontinencia moči u dítěte s ureter triplex a ektopickým vyústěním močového

30. VÝROČNÍ KONFERENCE EAU V MADRIDU

Jan Šarapatka

Urologická klinika FN Olomouc

Kontaktní adresa

MUDr. Jan Šarapatka
Urologická klinika FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
h.sarapatka@seznam.cz

Střet zájmů: žádný.

Prohlášení o podpoře:

Zpracování tohoto sdělení nebylo podpořeno žádnou společností

Ilustrační foto:

<https://goo.gl/9Cnuac>

.....

20.–24. března se v Madridu konala 30. výroční konference Evropské urologické asociace. Kongres navštívilo přes 12 000 delegátů ze 117 zemí. Španělské hlavní město přivítalo své návštěvníky deštivým počasím a teplotami nižšími než v České republice.

Uvítací ceremonie jubilejního 30. ročníku se nesla v rytmu flamenca. Úvodního slova se zhostil generální sekretář EAU, prof. Per-Anders Abrahamsson, kterého následující den během plenární schůze vystřídal ve funkci generálního sekretáře prof. Chris Chapple. Při uvítací ceremonii byla také oceněna řada kolegů, tato část byla zajímavá i pro české urology, protože čestným členstvím EAU byl oceněn doc. Ladislav Jarolím.

Odborný program probíhal v rámci jednotlivých sekcí paralelně až ve 23 přednáškových sál-



Pohled do přednáškového sálu



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

lech. Mimo panelových diskuzí a přednášek se delegáti mohli zúčastnit posterových sekcí, video-prezentací a také živých přenosů z operačních sálů. V nabídce byla také pestrá nabídka placených ESU kurzů, které si delegáti mohli rezervovat online již před zahájením kongresu. Na výběr byly jednak kurzy teoretické, ale i velmi oblíbené praktické kurzy (hands-on training). V praktických kurzech byly k dispozici pod vedením zkušených lektorů trenážery na endoskopickou, laparoskopickou a robotickou operativu.

Zajímavou novinkou, která byla v Madridu představena, je bezpochyby start e-learningové knihovny pro urology – UROsource (<http://uroweb.org/urosource/>), v níž je k nalezení nepřehledné množství studijního materiálu, videí atd.

Tradičně byla hojně navštěvovaná sekce vyhrazená karcinomu prostaty. Diskuze byla multidisciplinární, svůj názor na problematiku vyjádřili nejen odborníci z pole urologie, ale i onkologie a radiologie.

V sekci zobrazovacích metod byly hlavním tématem možnosti primární diagnostiky a stagingu karcinomu prostaty multiparametrické magnetické rezonance (MP – MRI) již nelze popřít. V popředí zájmu však byla zejména nutnost poskytnout urologovi standardní protokol o vyšetření. B. M. Carey podrobně seznámil s klasifikací PI-RADS, na jejímž podkladě lze klasifikovat ložiska dle nálezů

na MRI do pěti kategorií – od nesuspektního až po vysoce suspektní. Dalším tématem pak byly metody fúze obrazu získaného MRI či PET/CT se sonografií, což umožňuje provést cílenou biopsii suspektního ložiska. Velmi zajímavá byla diskuze pro a proti M. J. Roobol a J. Waltz, která se týkala využití MRI ke skríninku karcinomu prostaty. Ačkoliv argumenty pro MRI byly zajímavé, z uvedeného vyplynulo, že MRI v současnosti kritéria pro plošný skrínink nesplňuje.

Na konferenci taktéž zazněla nejnovější data z klinických studií s enzalutamidem u pacientů s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC) – studie PREVAIL (fáze III) a TERRAIN (fáze II).

Prof. B. Tombal prezentoval data ze studie PREVAIL porovnávající enzalutamid s placebem u mužů s mCRPC v prechemoterapeutickém období. Aktuální data potvrdila významný benefit enzalutamidu na celkové přežití oproti placebu. Data taktéž potvrdila pozdější potřebu chemoterapie. Prof. Tombal dodal, že zahájit léčbu enzalutamidem u asymptomatického pacienta signifikantně oddálí rozvoj symptomů a má vliv na celkové přežití. Prof. A. Heidenreich prezentoval aktuální data studie TERRAIN, která porovnává enzalutamid a bicalutamid u časného mCRPC. Data ukázala, že enzalutamid má vliv na délku progression-free survival. Zároveň byla vyjádřena potřeba dalšího výzkumu ohledně rezistence a vedlejších účinků léčby.

30. výroční konference EAU byla vydařená, se spoustou zajímavých příspěvků, témat k diskuzi a možností konfrontace vlastních výsledků a zkušeností na mezinárodním poli.

Příští ročník se bude konat v Mnichově 11.–15. března 2016.

Dne 22. 6. 2015



Posterová sekce



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

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 Stavovského 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:** enzalutamidum 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 antikoagulancií 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).