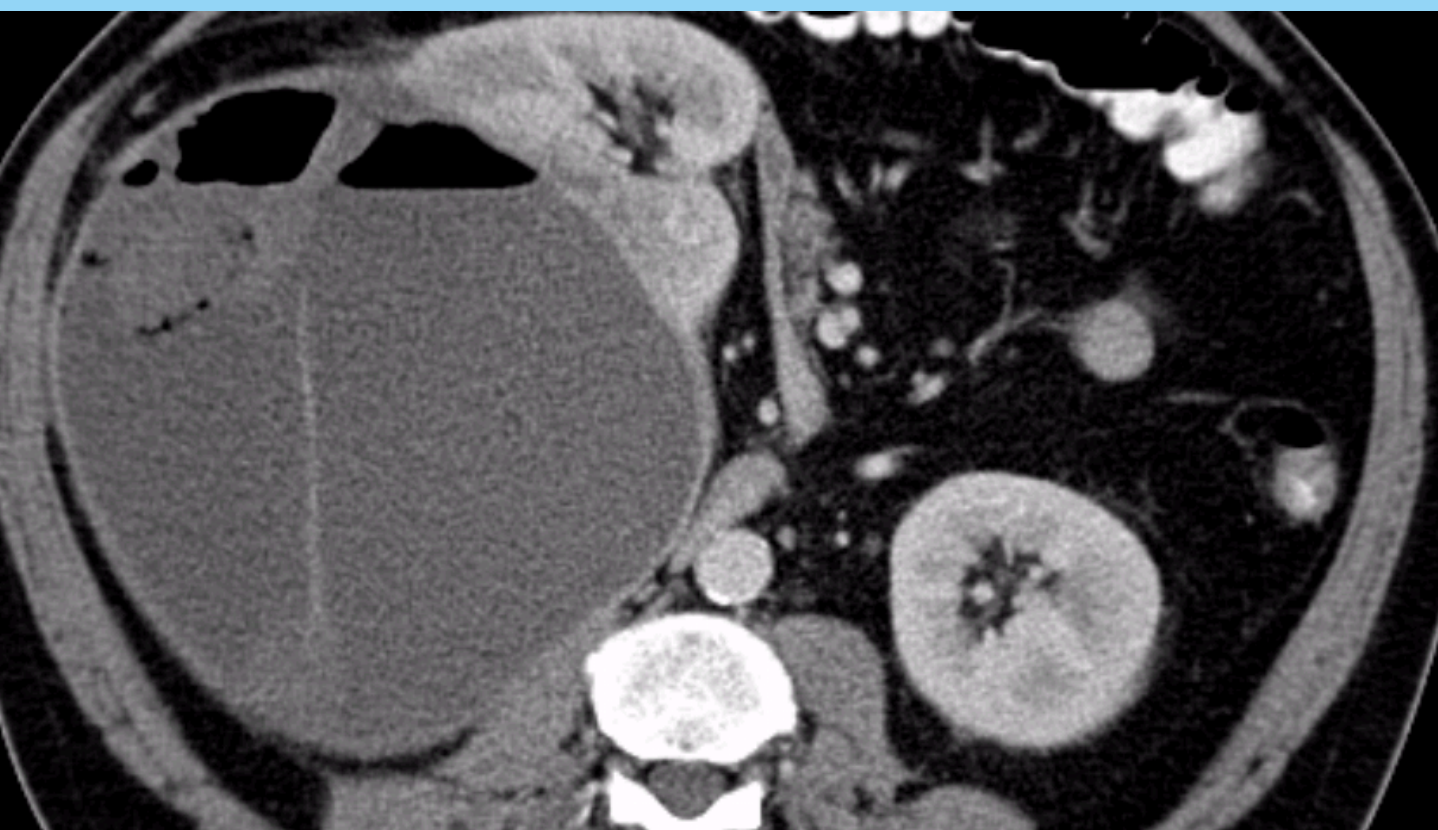


Česká urologie

CZECH UROLOGY

2015 | ročník/volume 19 | číslo/number 4 | prosinec | ISSN 2336-5692



Časopis České urologické společnosti ČLS JEP



PRVNÍ KROK

**HNED OD ZAČÁTKU
DUODART**
u pacientů v riziku
progrese BPH



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

Zkrácená informace o přípravku

Název přípravku: Duodart 0,5 mg/0,4 mg tvrdé tobolky. **Složení:** Účinné látky: dutasteridum 0,5 mg a tamsulosin hydrochloridum 0,4 mg, pomocná látka se známým účinkem: lecithin (může obsahovat sójový olej) a oranžová žlut (E110), dále viz SPC. **Léková forma:** Tvrdá tobolka. **Indikace:** Léčba 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) jednou denně. Pacienti musí být poučeni, aby polykali tobolky celé, přibližně 30 minut po jídle, každý den ve stejnou dobu. Tobolky se nesmí žvýkat ani otvírat. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na dutasterid, na jiné inhibitory 5-alfa-reduktázy, tamsulosin, sóju, arašídů nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku. Podání u žen, dětí a dospívajících do 18 let. Pacienti s anamnézou ortostatické hypotenze. Těžká porucha funkce jater. **Zvláštní upozornění:** Duodart má být předepsán pouze po pečlivém zvážení přínosu a rizika nežádoucích účinků (včetně srdečního selhání) a možností alternativní léčby, včetně monoterapie. Před zahájením léčby a pak pravidelně v jejím průběhu je nutné provádět vyšetření per rectum a další vyšetření na karcinom 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 jednotlivci užívajícími kombinaci dutasteridu a antagonisty alfa₁-adrenoceptoru, 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 celkovému 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. Muži užívající přípravek Duodart mají být pravidelně vyšetřováni s ohledem na riziko karcinomu prostaty, včetně pravidelného testování hodnot PSA. **Neoplasie 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 funkce ledvin** (clearance kreatininu < 10 ml/min) nebo s **mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater** se má 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 interoperativní plovoucí duhovky (IFIS)**. IFIS může zvýšit riziko očních komplikací v průběhu chirurgického výkonu i po něm. Zahájení léčby přípravkem Duodart u pacientů plánovaných k operaci katarakty se proto nedoporučuje. Pro další informace viz SPC. Dutasterid se vstřebává kůží, proto je nutno zabránit styku žen, dětí a dospívajících s prosakujícími tobolkami. Dojde-li ke styku s prosakujícími tobolkami, zasaženou oblast je nutno ihned umýt vodou a mýdlem. Duodart obsahuje oranžovou žlut (E 110), která může způsobovat alergické reakce. **Fertilita:** Bylo hlášeno, že dutasterid ovlivňuje vlastnosti spermatu u zdravých mužů (snížení počtu spermií, objemu spermatu a pohyblivosti spermií). Možnost snížení mužské fertility nelze vyloučit. Jako ostatní inhibitory 5-alfa-reduktázy, dutasterid inhibuje přeměnu testosteronu na dihydrotestosteron a je-li podán těhotné ženě s plodem mužského pohlaví, může inhibovat vývoj zevního mužského pohlavního ústrojí plodu. U subjektů užívajících dutasterid bylo jeho malé množství nalezeno ve spermatu. Je-li nebo může-li být pacientova partnerka těhotná, doporučuje se, aby pacient zabránil kontaktu své partnerky se svým 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 mateřského mléka. **Interakce:** Dlouhodobé souběžné podávání dutasteridu s léčivý, která jsou silnými inhibitory izoenzymu CYP3A4 (např. ritonavir, indinavir, nelazodon, itraconazol, perorálně podávaný ketokonazol) může zvýšit sérové koncentrace dutasteridu. Při zvýšené expozici dutasteridu není větší inhibice 5-alfa-reduktázy pravděpodobná. Zaznamenali-li se však nežádoucí účinky, má se zvážit snížení frekvence dávkování dutasteridu. Dutasterid nemá vliv na farmakokinetiku warfarinu ani digoxinu. Společné podávání tamsulosin-hydrochloridu s léky, které mohou snižovat krevní tlak, může vést ke znášením hypotenzních účinků. Dutasterid-tamsulosin nemá být užíván v kombinaci s dalšími antagonisty alfa₁-adrenoceptoru. Současné podávání tamsulosin-hydrochloridu se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol) nebo v menší míře se silnými inhibitory CYP2D6 (např. paroxetin) může zvýšit expozici tamsulosinu. Tamsulosin-hydrochlorid se proto nedoporučuje u pacientů užívajících silné inhibitory CYP3A4 a má být užíván s opatrností u pacientů, kteří užívají středně silné inhibitory CYP3A4, silné nebo středně silné inhibitory CYP2D6, kombinaci inhibitorů CYP3A4 a CYP2D6, nebo u pacientů známých jako pomalí metabolizátoři CYP2D6. Při podávání dutasteridu- tamsulosinu v kombinaci s cimetidinem je nutná opatrnost, protože může vést ke snížení clearance a zvýšení AUC tamsulosinu. Diklofenak a warfarin mohou zvýšit rychlost eliminace tamsulosinu. Při společném podávání warfarinu a tamsulosin-hydrochloridu je nutná opatrnost. Pro další informace viz SPC. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacienti mají být informováni o možnosti objevení se příznaků souvisejících s ortostatickou hypotenzí, jako je závrať. **Nežádoucí účinky:** Častými nežádoucími účinky jsou závrať, impotence, ovlivnění (snížení) libida, poruchy ejakulace, poruchy prsu (včetně citlivosti prsu a jejich zvětšení). Méně častými jsou bolest hlavy, srdeční selhání, palpitace, ortostatická hypotenze, rinitida, zácpa, průjem, nauzea, zvracení, kopřivka, vyrážka, pruritus, astenie. Ostatní viz SPC. **Předávkování:** O předávkování přípravkem Duodart nejsou k dispozici žádné údaje. Informace dostupné o jednotlivých složkách přípravku viz SPC. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Druh obalu a obsah balení:** Bílé neprůhledné HDPE lahvičky uzavřené natevnou Al folií s PE potahem a PP dětským bezpečnostním uzávěrem: 7, 30 nebo 90 tvrdých tobolek. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline s.r.o., Hvězdova 1734/2c, Praha 4, Česká republika. **Registrační číslo:** 87/349/10-C. **Datum první registrace/prodloužení registrace:** 5. 5. 2010/11. 6. 2015. **Datum poslední revize textu:** 30. 9. 2015. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis, léčivý přípravek je částečně hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Před předepsáním léku se prosím seznáme s úplnou informací o přípravku, kterou najdete v Souhrnu údajů o přípravku na www.gskkompendum.cz nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444; e-mail: cz.info@gsk.com, www.gsk.cz. Případné nežádoucí účinky nám prosím nahláste na cz.safety@gsk.com. Zkrácená informace o přípravku je platná k datu vydání materiálu 30. 11. 2015.

Přípravek Duodart je kontraindikován u pacientů s anamnézou ortostatické hypotenze a těžké hepatální dysfunkce.¹

Reference: 1. SPC přípravku Duodart 0,5 mg/0,4 mg tvrdé tobolky.

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



62. VÝROČNÍ KONFERENCE

České
urologické
společnosti
ČLS JEP

19.–21. 10. 2016

České Budějovice

HANZO
production



www.hanzo.cz/cus

OBSAH

EDITORIAL

Rok 2015 priniesol ďalší rozvoj edukačných aktivít ČUS a SUS

Ivan Minčík. 250

VIDEO



Laparoskopická resekce leiomyomu trigona močového mechýře

Milan Hora, Petr Stránský, Viktor Eret, Kristýna Kalusová, Tomáš Pitra, Ondřej Hes 253

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Léčba lokalizovaného a lokálně pokročilého karcinomu prostaty z pohledu urologa a radiačního onkologa

Gabriel Varga, Pavel Krupa, Pavel Šlampa, Dalibor Pacík 256

Buněčné modely chemorezistence uroteliálního karcinomu

Michaela Kripnerová, Jiří Hatina 270

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Odvození a charakterizace buněčného modelu multilékové rezistence uroteliálního karcinomu

Michaela Kripnerová, Pavel Dvořák, Martin Pešta, Jitka Kuncová,
Tomáš Vlas, Martin Leba, Luboš Holubec, Jiří Hatina 281

Radiační zátěž pacientů podstupujících perkutánní nefrolitotrypsi na urologickém oddělení nemocnice České Budějovice

Pavel Tolinger, Aleš Petřík, Petr Berkovský 291

Sedmileté zkušenosti s aplikací rázových vln u mužů s induratio penis plastica (IPP)

Pavel Drlík, Jiří Kočárek 296

KAZUISTIKY

Synchronní bilaterální seminom varlete

Petr Skála, Miroslav Štrbavý, Petr Ondráček, Milouš Derner, Marek Broul 304

Infikovaná cysta způsobující mechanický syndrom jako komplikace renálního karcinomu

Jan Novák, Jiří Stejskal, Jan Mokříš, Vladimír Borovička, Viktor Vik, David Gírsa, František Koukolík, Roman Zachoval 309

INFORMACE

Soutěž ČUS o nejlepší vědeckou publikaci za rok 2014 315

Workshop „Místo botulinumtoxinu v terapii dysfunkcí dolních cest močových“

Jan Krhut. 318

Tisková konference České urologické společnosti na téma rakovina prostaty 320

Andrologie v urologické praxi – zpráva o průběhu sympozia

Libor Zámečník. 322

Pouze VIAGRA® je VIAGRA®

◆ Bylo prokázáno, že Viagra® poskytuje
optimální tvrdost erekce^{1-3*}

◆ Léčba erektilní dysfunkce
(ED) pomáhá obnovit **sebeúctu**
a **sebedůvěru** pacienta⁴⁻⁸



VIAGRA®
(sildenafilum)

Pro pevné partnerské vztahy

Zkrácená informace o přípravku • Viagra 25, 50, 100 mg potahované tablety, Viagra 50 mg tablety rozpustné v ústech.

Složení - léčivá látka: Jedna potahovaná tableta obsahuje 25, 50 nebo 100 mg sildenafilu ve formě sildenafilu citras. Jedna tableta rozpustná v ústech obsahuje 50 mg sildenafilu ve formě sildenafilu citras. **Pomocná látka se známým účinkem:** Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,834 mg, 1,667, nebo 3,334 mg laktosy (ve formě monohydrátu); a další pomocné látky. **Indikace:** léčba erektilní dysfunkce u dospělých mužů. **Dávkování a způsob podání:** K perorálnímu podání dospělým nad 18 let. Potahované tablety - Obvyklá doporučená dávka je 50 mg, kterou je třeba užít podle potřeby přibližně jednu hodinu před sexuální aktivitou. Tablety rozpustné v ústech - Obvyklá doporučená dávka je 50 mg, kterou je třeba užít podle potřeby přibližně jednu hodinu před sexuální aktivitou na lačno, po vložení do úst se tableta nechá rozpádnout a poté se spolkně s/bez zapití. Je třeba ji užít bezprostředně po vyjmutí z blistru. U pacientů vyžadujících dávku 100 mg se druhá 50 mg tableta rozpustná v ústech musí užít až po úplném rozpádnutí první tablety. **Obě lékové formy** - Maximální doporučená dávka je 100 mg denně. U nemocných s renální insuficiencí, insuficiencí jater a u nemocných, kteří současně užívají přípravky inhibující CYP3A4, se doporučuje zahájit léčbu dávkou 25 mg. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. Současné užívání s látkami schopnými uvolňovat oxid dusnatý nebo s nitráty v jakékoli formě. Použití u pacientů, pro které není sexuální aktivita vhodná (např. nestabilní angina pectoris, závažné srdeční selhání). Závažná jaterní porucha, hypotenze (TK < 90/50 mm Hg), cévní mozková příhoda nebo infarkt myokardu v nedávné anamnéze a také známé hereditární degenerativní postižení sítnice (retinitis pigmentosa). U pacientů, kteří ztratili zrak v důsledku nearterické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION). **Zvláštní upozornění:** Před zahájením léčby erektilní dysfunkce by měl lékař posoudit kardiovaskulární funkci pacienta. Sildenafil zvyšuje hypotenzivní účinek nitrátů. Současné užívání s jinými formami léčby erektilní dysfunkce se nedoporučuje. Při podání sildenafilu pacientům užívajícím alfa-blokátory a u pacientů s anatomicou deformací penisu či s onemocněním, která je predisponují k priapismu, je třeba opatrnosti. V případě erekce, která přetrvává déle než 4 hodiny, by měl pacient vyhledat okamžitou lékařskou pomoc. Je nutné pacienta poučit, aby v případě jakékoliv náhle poruchy zraku přestal přípravek VIAGRA užívat a okamžitě vyhledal svého lékaře. Je třeba pečlivě uvážít podávání sildenafilu pacientům s poruchami srážlivosti krve nebo aktivní vředovou chorobou. Současné užívání sildenafilu s ritonavirem není doporučeno. Přípravek VIAGRA není indikován k použití u žen. Potahovaná tableta obsahuje laktózu. **Interakce:** Při současném podání s inhibitory CYP3A4 by měla být jako úvodní podána dávka 25 mg. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Nemocní by měli znát svoji reakci na přípravek Viagra dříve, než budou řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky: bolesti hlavy a návaly, dyspepsie, poruchy vidění, rozmazané vidění, nevolnost, nával horka, cyanopsie, zduření nosní sliznice, závrať. **Předávkování:** V případech předávkování je nutno podle potřeby zavést standardní podpůrná opatření, nelze předpokládat, že by dialýza zrychlila clearance. **Uchovávaní:** Potahované tablety - Uchovávejte při teplotě do 30°C. Tablety rozpustné v ústech - Nevýžaduje zvláštní teplotní podmínky. **Obal lékové formy** - Chraňte před vlhkostí (v původním vnitřním obalu). **Balení:** 2, 4, 8 nebo 12 tablet v blistru. Potahované tablety také v blistru po 24. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Velká Británie. **Registrační čísla:** Potahované tablety - EU/1/98/077/002-004, EU/1/98/077/006-008, EU/1/98/077/010-019. Tablety rozpustné v ústech - EU/1/98/077/020-023. **Datum poslední revize textu:** 24.6.2015. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku.

Reference: 1. Mulhall J et al. Erectile dysfunction: Monitoring response to treatment in clinical practice - Recommendations of an international study panel. J Sex Med 2007;4:448-464. 2. King et al. Correlations between increased erection hardness and improvements in emotional well-being and satisfaction outcomes in men treated with sildenafil citrate for erectile dysfunction. Int J Impot Res 2007;19:398-406. 3. Mulhall J.P. et al., Erection hardness, a unifying factor for defining response in the treatment of erectile dysfunction. UROLOGY 68 (Suppl 3A): 17-25, 2006. 4. Kadioglu et al. Quality of erections in men treated with flexible-dose sildenafil for erectile dysfunction: Multicenter trial with a double-blind, randomized, placebo-controlled phase and an open-label phase. J Sex Med 2008;5:726-734. 5. Althof et al. Sildenafil citrate improves self-esteem, confidence, and relationships in men with erectile dysfunction: Results from an international, multi-center, double-blind placebo-controlled trial. J Sex Med 2008;3:521-529. 6. Cappelleri et al. Comparison between sildenafil-treated subjects with erectile dysfunction and control subjects on the self-esteem and relationship questionnaire. J Sex Med 2006;3:274-282. 7. Montorsi et al. Erectile function and assessments of erection hardness correlate positively with measures of emotional well-being, sexual satisfaction, and treatment satisfaction in men with erectile dysfunction treated with sildenafil citrate (Viagra). Urology 2006;68:26-37. 8. Moncada et al. Emotional changes in men treated with sildenafil citrate for erectile dysfunction: A double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Sex Med 2009;6:3469-3477.

* U 76 % mužů, kteří užili přípravek Viagra 100 mg, bylo dosaženo EHS (stupeň tvrdosti erekce) 4 z původního EHS 3.²

Úplnou informaci pro předepisování obdržíte na adrese:

Pfizer, spol. s r. o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, telefon: 283 004 111, fax: 251 610 270, www.pfizer.cz
V případě odborných dotazů volejte odbornou informační službu společnosti Pfizer: 283 004 211



VGR-2015.02.001

Pročujeme společně pro zdravější svět™

CONTENT

EDITORIAL

The year 2015 has seen further development of educational activities
of the Czech Urological Society and the Slovak Urological Society

Ivan Minčík. 250

VIDEO



Laparoscopic resection of leiomyoma of trigone of urinary bladder

Milan Hora, Petr Stránský, Viktor Eret, Kristýna Kalusová, Tomáš Pitra, Ondřej Hes. 253

REVIEW ARTICLE

Treatment of localized and locally advanced prostate cancer from a urologist's and radiation
oncologist's point of view

Gabriel Varga, Pavel Krupa, Pavel Šlampa, Dalibor Pacík 256

Cell culture models of urothelial carcinoma chemoresistance

Michaela Kripnerová, Jiří Hatina 270

ORIGINAL ARTICLE

Establishment and characterization of multidrug resistant cell line model of urothelial carcinoma

Michaela Kripnerová, Pavel Dvořák, Martin Pešta, Jitka Kuncová, Tomáš Vlas, Martin Leba, Luboš Holubec, Jiří Hatina 281

Patients' Radiation Doses during Percutaneous Nephrolithotomy for Urinary Stones
in the Urological Department, České Budějovice Hospital

Pavel Tolinger, Aleš Petřík, Petr Berkovský 291

Seven years experiences with application of shock waves to men with Peyronie's disease

Pavel Drlík, Jiří Kočárek 296

CASE REPORT

Synchronous bilateral testicular seminoma

Petr Skála, Miroslav Štrbavý, Petr Ondráček, Milouš Derner, Marek Broul 304

Infected cyst causing a mechanical syndrome as a complication of a renal cell carcinoma

Jan Novák, Jiří Stejskal, Jan Mokříš, Vladimír Borovička, Viktor Vík, David Gírsa, František Koukolík, Roman Zachoval 309

INFORMATION

The 2014 Best Scientific Publication Competition of the Czech Urological Society 315

Workshop on „Role of botulinum toxin in treating lower urinary tract dysfunction“

Jan Krhut 318

Czech Urological Society press conference on prostate cancer. 320

Andrology in Urological Practice: a report on the symposium

Libor Zámečník. 322

Umožněte svým pacientům přirozený sexuální život¹



Denní léčba ED

- 1 tableta 1x denně²
- Přirozený sexuální život bez plánování³
- Účinkuje i v léčbě LUTS-BPH⁴

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU CIALIS 5 MG POTAHOVANÉ TABLETY:

Účinná látka: tadalafilum. **Indikace:** Léčba erektilní dysfunkce (ED) u dospělých mužů. K dosažení účinku pro léčbu ED je nezbytné sexuální dráždění. Léčba známek a příznaků benigní hyperplazie prostaty (BHP) u dospělých mužů. **Dávkování a způsob podání:** K perorálnímu užití. ED u dospělých mužů: U pacientů, kteří předpokládají častější užívání přípravku CIALIS (tj. alespoň dvakrát týdně), může být vhodné zvážit dávkování 5 mg jednou denně. Dávku možno snížit na 2,5 mg denně dle snášenlivosti. Vhodnost kontinuálního podávání jednou denně se má pravidelně přehodnocovat. BHP u dospělých mužů: Doporučená dávka je 5 mg/den, nezávisle na jídle. U dospělých mužů léčených jak pro BHP, tak i pro ED, je doporučená dávka 5 mg jednou denně. U pacientů netolerujících při léčbě BHP dávku 5 mg by se měla zvážit jiná léčba. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin se podávání tadalafilu jednou denně nedoporučuje. Podávání tadalafilu jednou denně nebylo vyhodnocováno u pacientů se závažnou poruchou funkce jater. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na tadalafil anebo pomocné látky. Současné použití s organickými nitráty v jakékoliv formě a s rionitratem*. Pacienti s onemocněním srdce, pro které není sexuální aktivita vhodná. Infarkt myokardu v uplynulých 90 dnech, nestabilní angina pectoris nebo anginózní bolesti při pohlavním styku, srdeční selhání (NYHA 2 a závažnější) v posledních 6 měsících, neléčené poruchy rytmu, hypotenze (<90/50 mm Hg) nebo neléčená hypertenze, cévní mozková příhoda v uplynulých 6 měsících. Ztráta zraku na jednom oku v důsledku nearteriické přední ischemické neuropatie optiku (NAION). **Zvláštní upozornění:** Před zahájením léčby je třeba posoudit kardiovaskulární stav, a v případě léčby BHP je třeba vyloučit karcinom prostaty. Tadalafil má vazodilatační vlastnosti způsobující mírné a přechodné snížení krevního tlaku; kombinace s alfa-1-blokátory může vést k hypotenzii. Na začátku léčby zvážit úpravu dávky antihypertenzivní terapie. Kombinace s doxazosinem se nedoporučuje. V případě náhle vzniklé poruchy zraku přerušit léčbu a vyhledat lékaře. U pacientů s jaterní insuficiencí zvážit poměr prospěchu a rizika. Opatrnost u pacientů s anatomickými deformacemi penisu anebo s predispozicí k priapismu. Erektce přetrvávající déle než 4 hodiny - neodkladně vyhledat lékařskou pomoc. Nepoužívat tadalafil v kombinaci s jinými přípravky k léčbě ED. **Interakce:** Opatrnost s inhibitory CYP3A4, protože mohou zvyšovat plazmatické hladiny tadalafilu a výskyt nežádoucích účinků. Induktory CYP3A4 mohou snižovat plazmatickou hladinu tadalafilu. Riziko snížení krevního tlaku při užívání antihypertenziv. V život ohrožující situaci lze podat nitráty nejdříve 48 hodin od podání tadalafilu, pod přímým lékařským dohledem. Opatrnost při podávání s inhibitory 5-alfa-reduktázy. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji bolest hlavy, dyspepsie, bolest zad, svalů a končetin, návaly, zduření nosní sliznice a gastroezofageální reflux, jejichž výskyt narůstal se zvyšující se dávkou. **Těhotenství a laktace:** CIALIS není indikován k použití u žen. **Balení:** 28x5mg; **Výdej přípravku rozhodnutí o registraci:** Eli Lilly Nederland B.V. Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Nizozemsko.

Před předepsáním přípravku si pečlivě prostudujte úplné znění Souhrnu údajů o přípravku, které obdržíte na adrese: ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobežní 12, 186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111, fax: 234 664 891. *Všimněte si prosím změn v souhrnu údajů o přípravku.

Literatura: 1. Rubio Auroles E, et al. Impact on Erectile Function and Sexual Quality of Life of Couples: A Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Tadalafil Taken Once Daily, J Sex Med 2009;6:1314-1323. 2. SPC Cialis 5mg. 3. Costa P. et al. Tadalafil once daily in the management of erectile dysfunction: patient and partner perspectives. Patient Preference and Adherence 2009; 3: 105-111. 4. Oelke M. et al. Monotherapy with Tadalafil or Tamsulosin Similarly Improved Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia in an International, Randomised, Parallel, Placebo-Controlled Clinical Trial, EuroUrol 2012; 61: 917-925.

ED = erektilní dysfunkce, LUTS-BPH = symptomy dolních močových cest při benigní hyperplazii prostaty



ELI LILLY ČR, s.r.o.,
Pobežní 394/12, 186 00, Praha 8, tel: 234 664 111



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 2336-5692

www.czechurol.cz

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

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

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

Redakce: Mgr. Zdeňka Bartáková, SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

Rukopisy: Posílejte prostřednictvím redakčního systému ACTAVIA na webových stránkách www.czechurol.cz nebo do redakce na Mgr. Zdeňka Bartáková, bartakova@solen.cz

Grafická úprava a sazba: Milan Matoušek, DTP Solen

Inzerce: Mgr. Veronika Črepová, Urologická klinika UK 2. LF a FN Motol, v Úvalu 84, 150 06 Praha 5, sekr@cus.cz

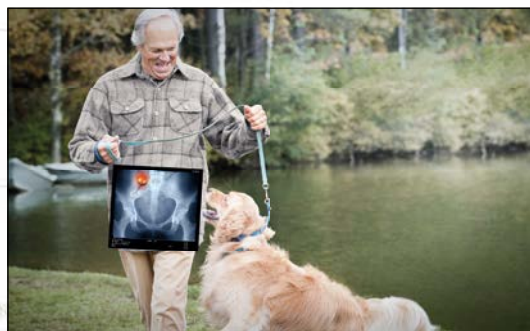
Redakční uzávěrka tohoto čísla: 11. 12. 2015



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Určeno odborné veřejnosti. Zasláné příspěvky se nevracejí. Nakladatel získá publikací 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 fotokopii, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

XGEVA® – o 8,2 měsíce déle* bez komplikací kostních metastáz¹



* XGEVA významně oddálila dobu do výskytu první kostní příhody (SRE – Skeletal Related Event) o 8,21 měsíce vs. kyselina zoledronová (HR = 0,83 [95% CI: 0,76–0,90], p < 0,001)^{1,2}

1. Lipton A, et al. Eur J Cancer 2012; 48: 3082 – 3092.
2. XGEVA® (denosumab), Souhrn údajů o přípravku.

XGEVA®
(denosumab)
CÍLENÁ. ÚČINNÁ. OVĚŘENÁ.

Zkrácené informace o léčivém přípravku XGEVA®

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. **Název léčivého přípravku:** XGEVA 120 mg injekční roztok. Účinná látka a léková forma: denosumabum 120 mg v 1,7 ml (70 mg/ml) injekčního roztoku. Denosumab je lidská monoklonální protilátka IgG2, která se vyrábí r-DNA technologií. **Terapeutické indikace:** Prevence kostních příhod (patologické fraktury, míšní komprese, stavy vyžadující radiční léčbu kostí či kostní operaci) u dospělých s metastázami solidních nádorů do kostí. Léčba dospělých a dospívajících s vyvinutým skeletem s velkobuněčným kostním nádorem, který je neresekabilní nebo kde chirurgická resekce povede pravděpodobně k závažné morbiditě*. **Doporučené dávkování a způsob podání:** Všichni pacienti, kteří nemají hyperkalcemii, by měli užívat alespoň 500 mg kalcia a 400 IU vitamínu D denně. Pacienti léčení přípravkem XGEVA mají dostat příbalovou informaci a informační kartu pacienta*. **Kostní metastázy solidních nádorů:** 120 mg přípravku XGEVA jednou za 4 týdny ve formě jednorázové subkutánní injekce do stehna, břicha nebo horní části paže. Velkobuněčný kostní nádor (GCTB): 120 mg přípravku XGEVA formou jednorázové subkutánní injekce jednou za 4 týdny do stehna, břicha nebo horní části paže s další dávkou 120 mg v 8. a 15. den léčby prvního měsíce terapie*. Ve studii fáze II byli pacienti léčení podle protokolu ještě dalších 6 měsíců po chirurgickém zákroku*. **Pediatrická populace:** Přípravek XGEVA se nedoporučuje podávat dětským pacientům (do 18 let věku) s výjimkou dospívajících pacientů s vyvinutým skeletem s velkobuněčným kostním nádorem, dávkování je stejné jako u dospělých*. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku. Těžká, neléčená hypokalcemie. Nezhojené léze po stomatologickém výkonu nebo chirurgickém výkonu v dutině ústní*. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Hypokalcemie:** Před zahájením léčby přípravkem XGEVA je třeba upravit preexistující hypokalcemii. Hladinu vápníku je třeba monitorovat před úvodní dávkou přípravku XGEVA, do dvou týdnů po úvodní dávce a při výskytu suspektních příznaků hypokalcemie nebo v případě rizikových faktorů pro hypokalcemii. Hypokalcemií jsou více ohroženi pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo pacienti dialyzovaní. U těchto pacientů bylo též pozorováno průvodní zvýšení hladin parathormonu*. **Osteonekróza čelisti:** Výskyt osteonekrózy čelisti (*osteonecrosis of the jaw, ONJ*): ONJ byla hlášena často. Před léčbou přípravkem XGEVA by pacienti měli podstoupit preventivní zubní prohlídku s individuálním posouzením přínosu a rizika léčby a zvážení rizikových faktorů. Léčba by měla být odložena u pacientů s nezhojenými lézemi měkké tkáně v ústech*. Všem pacientům je třeba doporučit, aby chodili na pravidelné zubní prohlídky a hlásili jakékoli orální příznaky (kývání zubů, bolest, otok, vředy, sekrece)*. **Invasivní zákroky v dutině ústní** mají být během léčby prováděny pouze po pečlivém posouzení a nemají se provádět v době blízké podání přípravku XGEVA*. **Atypické zlomeniny femuru:** Vzácně byly zaznamenány atypické zlomeniny femuru v subtrochanterické a diafyzální oblasti femuru; vyskytly se také u pacientů s některými komorbiditami (např. nedostatek vitamínu D, revmatoidní artritida, hypofosfatázie) a u pacientů užívajících některé léky (např. bisfosfonáty, glukokortikoidy, inhibitory protonové pumpy). U pacientů se zlomeninou diafýzy femuru léčených přípravkem XGEVA je třeba vyšetřit kontralaterální femur. Vysazení léčby

přípravkem XGEVA má být zváženo na základě individuálního hodnocení přínosu a rizika léčby. Jiné: Pacienti léčení přípravkem XGEVA by neměli být současně léčení jinými léčivými přípravky obsahujícími denosumab (k léčbě osteoporózy) nebo bisfosfonáty. **Upozornění na pomocné látky:** Pacientům se vzácnou hereditární intolerancí fruktózy by neměl být přípravek XGEVA podáván. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Žádné studie interakcí nebyly provedeny. V klinických hodnoceních byl přípravek XGEVA podáván konkomitantně s chemoterapií a/nebo hormonální léčbou nebo po předchozím nitrožilním podávání bisfosfonátů. Nebyly zjištěny žádné klinicky signifikantní změny sérové koncentrace nebo farmakodynamiky denosumabu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** XGEVA se nedoporučuje podávat v těhotenství a ženám ve fertilním věku nepoužívajícím vysoce účinné antikoncepční prostředky. Není známo, zda se denosumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je třeba se rozhodnout, zda ustoupit od kojení nebo zda nepodávat přípravek XGEVA, přičemž je nutno brát v úvahu přínos kojení pro novorozence/kojence a přínos léčby přípravkem XGEVA pro pacientku. **Nežádoucí účinky (NÚ)*:** Velmi častými NÚ byly: dušnost, průjem, muskuloskeletální bolesti; časté NÚ představovaly hypokalcemie, hypofosfatémie, extrakce zubu, hyperhidróza a osteonekróza čelisti. Vzácně se vyskytly atypické fraktury femuru, hypersenzitivita na léčivou látku a anafylaktické reakce. **Druh obalu a velikost balení:** 1,7 ml roztoku v jednorázové injekční lahvičce vyrobené ze skla typu I, s elastomerní zátkou potaženou fluoropolymerem, hliníkovým pertlem a odtrhovacím (flip-off) víčkem. Balení obsahuje jednu, tři nebo čtyři injekční lahvičky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při 2°–8°C (v chladničce). Chraňte před mrazem. Chraňte před světlem. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Nizozemsko **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/11/703/001-003. **DATUM REVIZE TEXTU:** červenec 2015. Před předepsáním přípravku se, prosím, seznámte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci prevence kostních příhod. V indikaci léčby velkobuněčného kostního nádoru přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění*.

* Všímněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.
CZ-IP-162x-0715-11067

AMGEN®

Oncology

Amgen s.r.o., Klimentská 46, 110 02 Praha 1
tel.: 221 773 500, www.amgen.cz

CZ-P-162x-0915-114039

ROK 2015 PRINIESOL ĎALŠÍ ROZVOJ EDUKAČNÝCH AKTIVÍT ČUS A SUS

Pomaly končiaci sa rok 2015 priniesol ďalší rozvoj urológie. Na jednej strane sa zdokonaľuje kvalita diagnostických metód, ako je napríklad využitie multiparametrického MRI pri zlepšení detekcie agresívnych foriem karcinómu prostaty, na druhej strane sa chirurgická liečba urologických ochorení v uplynulom roku ešte viac posunula smerom k väčšiemu uplatňovaniu miniinvazívnych postupov. Zachytiť všetky trendy súčasného rozvoja urológie vyžaduje neustále vzdelávanie a podporu praktickej výučby nových operačných postupov. Je chvályhodné, že v rámci Českej a Slovenskej urologickej spoločnosti bol uplynulý rok charakterizovaný vysokým počtom kvalitných odborných podujatí, ktoré boli zamerané nielen na analýzu výsledkov súčasných terapeutických postupov, ale aj na prezentáciu nových postupov, ktoré sa začali používať v každodennej klinickej praxi.

Z mnohých podujatí, ktoré sa realizovali tohto roku za spoločnej účasti členov ČUS a SUS, je potrebné spomenúť tie najdôležitejšie. V júni sa uskutočnila 22. výročná konferencia Slovenskej urologickej spoločnosti v Prešove, ktorá okrem historicky najväčšieho počtu účastníkov (viac ako 400 účastníkov) priniesla aj niektoré zásadné zmeny spojené s komplexným využitím elektronickej prezentácie odborného programu, abstraktov, posterov a intranetovej komunikácie počas kongresu. Na tomto kongrese bol prvýkrát prezentovaný aj priamy prenos z operačnej sály týkajúci sa robotickej operácie nádoru obličky. Významným faktorom bola aj veľká medzinárodná účasť zahraničných expertov s kvalitnými prezentáciami, medzi ktoré patril aj ESU course zameraný na karcinóm obličky. S veľkým potešením sme privítali tradične bohatú aktívnu účasť



Stretnutie predsedov urologických spoločností počas 61. výročnej konferencie ČUS v Olomouci 21. 10. 2015. Zľava: prof. Tenke, predseda Maďarskej urologickej spoločnosti, prof. Babjuk, predseda Českej urologickej spoločnosti, prof. Wolski, predseda Poľskej urologickej spoločnosti, doc. Minčík, predseda Slovenskej urologickej spoločnosti

českých urológov. Po letnej prestávke bol ďalším významným regionálnym podujatím 15th Central European Meeting (CEM), ktorý sa uskutočnil v dňoch 2.–4. októbra v Budapešti. Toto podujatie je zamerané (369 účastníkov) predovšetkým na to, aby mali mladí urológovia možnosť prezentovať svoje práce na významnom medzinárodnom podujatí, pričom všetky prijaté abstrakty sú publikované v prestížnom časopise *European Urology*, ktorého impact faktor je mimoriadne vysoký (13 938). Slovenskí (24 účastníkov, 15 abstraktov, 2 prehľadové prednášky) a českí (38 účastníkov, 35 abstraktov, 5 prehľadových prednášok) urológovia mali úspešnú účasť na tomto podujatí. Výbor Slovenskej urologickej spoločnosti teší skutočnosť, že napriek nepriaznivým legislatívnym opatreniam, ktoré platia v SR (zdaňovanie tzv. nepeňažných príspevkov na edukáciu a ich označovacia povinnosť) a majú veľmi negatívny vplyv na vzdelávacie aktivity v praxi, sa na Slovensku uskutočnilo 14 celoštátnych urologických podujatí a množstvo regionálnych akcií, bohužiaľ, nepriaznivý vplyv spomínaných opatrení sa odrazil v menšej účasti na niektorých podujatiach. Z tohto pohľadu sa Slovenská urologická spoločnosť pridala k spoločnej protestnej aktivite Slovenskej lekárskej spoločnosti a Slovenskej lekárskej komory odoslanej na Ministerstvo zdravotníctva SR.

Tretím veľmi významným podujatím, ktoré sa uskutočnilo len nedávno, bola 61. výročná konferencia Českej urologickej spoločnosti ČLS JEP, 21.–23. 10. 2015 v Olomouci. Táto konferencia bola veľmi úspešná z odbornej aj spoločenskej stránky. Na podujatí bolo prítomných okolo 1 000 účastníkov. Takáto veľká účasť (takisto najväčšia v histórii ČUS) vyžadovala dokonalú organizáciu a logistiku podujatia, čo sa podľa hodnotenia „staronového“ predsedu ČUS prof. Babjuka, organizátorom dokonale podarilo. Sme veľmi radi, že sa na podujatí zúčastnil aj veľký počet slovenských urológov. Mali sme možnosť priameho porovnania odbornej úrovne a rozsahu diagnostických a liečebných metód medzi obidvomi krajinami. Napriek tomu, že českí urológovia opakovane diskutovali o možnostiach zlepšenia úrovne českej urológie, z pohľadu slovenského účastníka bola táto nepriama

konfrontácia „studenou sprchou“, napríklad aj pre veľké rozdiely v prístrojovom vybavení.

Významným prvkom edukačnej aktivity je cieľená podpora mladej generácie urológov. Výsledky nedávnej dotazníkovej ankety medzi slovenskými rezidentmi a mladými urológmi ukázali, že nastupujúca generácia urológov má záujem o zvyšovanie nielen teoretických, ale aj operačných vedomostí, čo je priaznivý ukazovateľ. Bohužiaľ, väčšina z nich je presvedčená, že nemá dostatok príležitosti operovať! Tieto informácie podporujú edukačné aktivity ČUS a SUS, ktoré predpokladajú, že v roku 2016 sa naplno rozbehne projekt rozvoja spolupráce českej, slovenskej, poľskej a maďarskej urologickej spoločnosti určený mladej generácii urológov z uvedených krajín. Cieľom projektu je ponúknuť možnosti krátkodobých stáží na vybraných pracoviskách tak, aby realizácia týchto školiacich pobytov bola čo najjednoduchšia z hľadiska administratívnych požiadaviek pre uchádzačov. Hlavným kritériom je odporúčanie národnej urologickej spoločnosti. Okrem toho, táto forma školení má byť cenovo veľmi prístupná s tým, že školiace pracoviská sú ochotné pomôcť pri vybavovaní prijateľného ubytovania a niektorých ďalších nákladov spojených s pobytom. Slovenská urologická spoločnosť sa pripojila k vynikajúcej myšlienke prof. Babjuka pripojiť k spolupráci českých a slovenských urológov aj ďalšie dve susediace krajiny: Poľsko a Maďarsko. V Českej republike boli pre túto aktivitu vybrané tieto pracoviská: Urologická klinika VFN Praha (<http://www.urologicka-klinika.cz>), Urologická klinika Plzeň (<http://urol.fnplzen.cz>), Urologická klinika Motol v spolupráci s Urologickým oddelením Ústí nad Labem (secr@cus.cz), Urologická Klinika Hradec Králové (<http://www.fnhk.cz/urolog>). Na Slovensku ponúkajú rezidentom a mladým urológom stáže Urologická klinika Martin (kliment@jfmed.uniba.sk), Urologická klinika Banská Bystrica (<http://www.nspbb.sk/>) a Klinika urológie Prešov (mincik@fnsppresov.sk). V Maďarsku je to Urologická klinika v Budapešti (nyirady.peter@med.semmelweis-univ.hu) a v Poľsku Urologická klinika v Krakove (piotr.chlosta@uj.edu.pl). Okrem týchto nových možností Európska urologická spoločnosť umožňuje viacero foriem krátkodobých a dlhších

študijných pobytov vo vybraných centrách. Pomerne prísne podmienky a presný postup na prihlásenie je uvedený na stránke EAU (www.uroweb.org/education/scholarship, *European Urological Scholarship Programme*). Úspešní uchádzači (vek do 40 rokov) majú možnosť pobytu (4 týždne alebo 12 týždňov, resp. one year research-fellowship) na renomovaných európskych urologických pracoviskách (Viedeň, Amsterdam, Brusel, Barcelona, Štokholm...), pričom EAU financuje všetky tieto projekty. Nedávno prezident Európskej urologickej asociácie prof. Chapple ponúkol ďalší výučbový program EAU aj pre študentov medicíny, ktorí majú záujem venovať sa urológii po skončení štúdia. Táto iniciatíva je zameraná smerom do budúcnosti s cieľom udržať kontinuálny profesionálny rozvoj nášho odboru.

Výbor Slovenskej urologickej spoločnosti po svojom zvolení minulého roku inicioval v zmysle podpory mladých urológov vznik Pracovnej skupiny mladých urológov (PSMU) pri SUS. Toto zoskupenie si vytvorilo vlastné organizačné vedenie, plán činnosti a čo je najdôležitejšie Výbor SUS pre činnosť PSMU vyčlenil finančný grant, pre ktorý bol vytvorený neinvestičný fond AESCULAPIUS.

Ďalším dôležitým faktom je, že fond je v správe PSMU a SUS má len kontrolný mechanizmus na čerpanie prostriedkov. Inými slovami, „mladí“ rozhodujú o tom, čo budú financovať. Jedným z podujatí, ktoré stihli členovia tejto pracovnej skupiny zorganizovať, bol prvý ročník Školy mladých urológov v Jasnej v Nízkych Tatrách. Vzhľadom na to, že toto podujatie bolo veľmi úspešné a má silný potenciál na vytvorenie dlhodobej tradície, uskutoční sa na jar budúceho roku jeho druhý ročník. V zastúpení Pracovnej skupiny mladých urológov pri SUS pozývame rezidentov a mladých urológov registrovaných v ČÚS na aktívnu účasť na tomto podujatí. Zmyslom tejto aktivity je okrem podpory mladej generácie vytvoriť príležitosť na vzájomné kontakty mladých slovenských a českých urológov, čo bude určite dobrým základom na pokračovanie dobrej spolupráce ČÚS a SUS aj v budúcnosti!

S prianím úspešného dovŕšenia pracovných aj osobných predsavzatí v roku 2015 žela všetkým členom Českej a Slovenskej urologickej spoločnosti všetko najlepšie v nasledujúcom roku 2016.

Dne 23. 11. 2015

doc. MUDr. Ivan Minčík, PhD.

Predseda Slovenskej urologickej spoločnosti



LAPAROSKOPICKÁ RESEKCE LEIOMYOMU TRIGONA MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

LAPAROSCOPIC RESECTION OF LEIOMYOMA OF TRIGONE OF URINARY BLADDER

Milan Hora¹, Petr Stránský¹, Viktor Eret¹, Kristýna Kalusová¹, Tomáš Pitra¹, Ondřej Hes²

¹Urologická klinika LF UK a FN Plzeň

²Šiklův ústav patologie LF UK a FN Plzeň



Došlo: 26. 10. 2015

Přijato: 30. 11. 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, Stránský P, Eret V, Kalusová K, Pitra T, Hes O. Laparoskopická resekce leiomyomu trigona močového měchýře.

Úvod: V medicíně se vyskytuje řada případů méně obvyklých i raritních diagnóz, pro které ne-

existují standardizované doporučené postupy, a je nutné využít léčebné modality, známé z jiných častějších diagnóz.

Videokazuistika: Muž, 42 let, který byl vyšetřen pro dysurické obtíže. Pomocí zobrazovacích vyšetření (USG, CT, 3T MRI) byla detekována kulovitá rezistence v oblasti trigona močového měchýře 6 cm v průměru. Nález byl ověřen cystoskopií, kdy byla současně provedena endoskopicky kontrolovaná biopsie útvaru „core“ jehlou, transkutánně přes podbřišek. Histologicky byl potvrzen leiomyom a indikováno operační řešení. Již v poloze na zádech byly nasondovány pomocí flexibilního cystoskopu oba močovody ureterálními „single-loop“ katétry a zaveden močový katétr. Pacient byl uložen do Trendelenburgovy polohy. Veresovou jehlou bylo vytvořeno kapnoperitoneum 12 mmHg, pupkem zaveden videoport 10 mm a za kontroly zraku další tři porty (2x5 mm, 1x11 mm) transperitoneálně. Na spodině močového měchýře bylo příčně otevřeno zadní peritoneum a podélně zadní stěna močového měchýře. Při výkonu byl použit harmonický skalpel. Útvar na spodině jsme preparací postupně resekovali i s přilehlou částí stěny měchýře. Oba uretery (levý v těsné souvislosti s tumorem) se podařilo odpreparovat. Sutura defektu trigona byla provedena pokračujícím V-Loc™ 90 stehem 3–0, stejným stehem byla provedena i sutura stěny měchýře a dalším stehem bylo uzavřeno peritoneum. Čas operace byl 127 minut, bez krevních ztrát. Histologicky byla potvrzena diagnóza leiomyomu. Po cystografii, provedené šestý pooperační den, byl odstraněn močový katétr. Pacient je sedm měsíců po výkonu zcela bez obtíží.

Závěr: Laparoskopie umožňuje ošetřit i méně obvyklé diagnózy, jakou je například leiomyom měchýře lokalizovaný na trigonu.

KLÍČOVÁ SLOVA

Močový měchýř, leiomyom, laparoskopie.

SUMMARY

Hora M, Stránský P, Eret V, Kalusová K, Pitra T, Hes O. Laparoscopic resection of leiomyoma of trigone of urinary bladder.

There are many cases of less common and rare diagnoses in medicine with no standardized guidelines and we have to try to take advantage of some therapeutic modality that is known from other more common diagnoses.

Case report (video): A 42 y/o man, investigated for dysuria, on US, CT and 3T MRI was found to have a round mass 6cm in diameter in the bladder trigone. The finding was verified endoscopically and a biopsy under endoscopic control was taken using a “core” needle through the lower abdomen. Histology confirmed leiomyoma and surgery was planned. We intubated both ureters with single-loop stents using flexible cystoscope in supine position and introduced a urinary catheter. The patient was placed head down (Trendelenburg position). We used Veres needle for creation of pneumoperitoneum (12 mmHg), transumbilically introduced videotrocar 10 mm and under visual control other trocars – 2x5 mm and 1x11 mm. Transperitoneally at the base of the bladder we opened the posterior peritoneum transversally and urinary bladder longitudinally on the posterior wall. We used a harmonic scalpel during the surgery. The mass was gradually reflected from surrounding tissue including adjacent bladder wall. Both ureters (the left running along the mass) were freed. We sutured the trigone defect using V-Loc™ 90 3–0, the bladder wall with the same suture and then peritoneum with another suture. The operation time was 127 minutes with no blood loss. The specimen was extracted, histologically again evaluated as leiomyoma. We removed the urinary catheter after cystography on day 6 postoperatively. This man has now been 7 months after the surgery without any difficulty.

Conclusion: Laparoscopy allows to treat even less common diagnoses, such as leiomyoma localised on the bladder trigone.

KEY WORDS

Urinary bladder, leiomyoma, laparoscopy.

LITERATURA

1. Patrozos K, Westphal J, Trawinski J, Wagner W. Total laparoscopic excision of a leiomyoma of the urinary bladder – a case report. *Aktuelle Urol.* 2005 Feb; 36(1): 58–60.
2. Lee TK, Miyamoto H, Osunkoya AO, Guo CC, Weiss SW, Epstein JI. Smooth muscle neoplasms of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 51 cases. *Am J Surg Pathol.* 2010 Apr; 34(4): 502–509.
3. Park JW, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Kwon GY, Lee HM. Leiomyoma of the urinary bladder: a series of nine cases and review of the literature. *Urology.* 2010 Dec; 76(6): 1425–1429.
4. Singh O, Gupta SS, Hastir A. Laparoscopic enucleation of leiomyoma of the urinary bladder: a case report and review of the literature. *Urol J.* 2011 Spring; 8(2): 155–158.
5. Ortiz M, Henao DE, Cardona Maya W, Ceballos MM. Leiomyoma of the urinary bladder: a case report. *Int Braz J Urol.* 2013 May-Jun; 39(3): 432–434.
6. Muoka OE, Muoka O, Daruwalla P. Leiomyoma of the bladder. *BMJ Case Rep.* 2013 Mar 25; 2013.
7. Al-Othman KE, Rajih ES, Al-Otaibi MF. Robotic extramucosal excision of bladder wall leiomyoma. *Int Braz J Urol.* 2014 Jan-Feb; 40(1): 127–128.
8. Goktug GH, Ozturk U, Sener NC, Tuygun C, Bakirtas H, Imamoglu AM. Transurethral resection of a bladder leiomyoma: a case report. *Can Urol Assoc J.* 2014 Jan-Feb; 8(1–2): E111–113.
9. Bera MK, Pal K. Bladder leiomyoma: a case report. *J Indian Med Assoc.* 2011 Apr; 109(4): 272–273.



Soutěž ČUS



10 000 Kč
PRO VÍTEŽE

Všechna videa publikovaná v časopise Česká urologie v roce 2015 budou do soutěže zařazena automaticky. Podmínkou zařazení je, že první autor bude urolog.

Vítězné práce budou vyhlášeny na společenském večeru Výroční konference ČUS v roce 2016.

Následně budou výsledky zveřejněny v časopisu Česká urologie a na webových stránkách ČUS.

LÉČBA LOKALIZOVANÉHO A LOKÁLNĚ POKROČILÉHO KARCINOMU PROSTATY Z POHLEDU UROLOGA A RADIAČNÍHO ONKOLOGA

TREATMENT OF LOCALIZED AND LOCALLY ADVANCED PROSTATE CANCER FROM A UROLOGIST'S AND RADIATION ONCOLOGIST'S POINT OF VIEW.

Gabriel Varga¹, Pavel Krupa², Pavel Šlampa², Dalibor Pacík¹

¹Urologická klinika LF MU a FN Brno

²Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ, Brno

Došlo: 10. 8. 2015

Přijato: 22. 10. 2015

Kontaktní adresa:

MUDr. Gabriel Varga

Urologická klinika LF MU a FN Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno

e-mail: gvarga@fnbrno.cz

Střet zájmů: žádný

Prohlášení o podpoře:

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

SOUHRN

Varga G, Krupa P, Šlampa P, Pacík D. Léčba lokalizovaného a lokálně pokročilého karcinomu prostaty z pohledu urologa a radiačního onkologa.

Karcinom prostaty je nejčastěji se vyskytujícím karcinomem, který postihuje Evropany mužského pohlaví. Toto onemocnění představuje v současné době závažný zdravotní problém, a to zejména v rozvinutých zemích se zvyšujícím se podílem starších mužů v celkové populaci (1). Při konfrontování

pacienta s diagnózou lokalizovaného nebo lokálně pokročilého karcinomu prostaty (KP) se pacient dostává do situace, kdy musí volit a upřednostnit jednu léčebnou metodu před druhou. V tomto procesu je informovanost a poučení pacienta zásadním krokem. To klade na nás, kteří tuto léčbu indikujeme, odpovědnost konat plně podle zásad etiky a morálky a v plném přesvědčení, že konáme pro pacienta maximum na základě dostupných důkazů. Jelikož každá inovace v léčbě je spojená s vysokými ekonomickými náklady, které se posléze promítají i při jejím uvedení v marketingovém procesu do praxe, může tak ovlivnit i naše rozhodování i přes absenci důkazů podporující její případný benefit. Nadále však platí, že zlatým standardem chirurgické léčby lokalizovaného karcinomu prostaty zůstává radikální prostatektomie.

KLÍČOVÁ SLOVA

Lokalizovaný a lokálně pokročilý karcinom prostaty, radikální prostatektomie, radioterapie.

SUMMARY

Varga G, Krupa P, Šlampa P, Pacík D. Treatment of localized and locally advanced prostate cancer

from a urologist's and radiation oncologist's point of view.

Prostate cancer is the most common cancer, which affects male Europeans. The disease currently represents a serious health problem, especially in developed countries with an increasing proportion of older men in the general population (1). When a patient is diagnosed with localized or locally advanced prostate cancer (PCa), the patient gets into a situation where they have to choose one treatment method over another. In this process, awareness and patient education are very important. This places great responsibility on us physicians, to act fully in accordance with the principles of ethics and morality, and in full conviction that we provide the patient with the best care based on the available evidence. We must consider the fact that every innovation in treatment is associated with high economic costs, which are also reflected in their introduction into regular practice through marketing processes and this can affect our treatment decision despite the absence of evidence supporting its potential benefit. However, the gold standard of surgical treatment for localized prostate cancer remains radical prostatectomy.

KEY WORDS

Localized and locally advanced prostate cancer, radical prostatectomy, radiotherapy.

.....

POHLED UROLOGA

Úvod

V současné době je karcinom prostaty (KP) v průběhu celého života diagnostikován u 15–20 % mužů, avšak celoživotní riziko úmrtí na toto onemocnění činí jen 3 % (2, 3). Incidence malých, lokalizovaných a dobře diferencovaných KP se zvyšuje, zejména díky testování PSA a užívání protokolu biopsie s odběrem většího počtu vzorků. Tyto údaje svědčí i o tom, že řada mužů s lokalizovaným KP nebude mít ve skutečnosti z definitivní léčby žádný benefit

(3). Odhaduje se, že přibližně 45 % mužů, u nichž je na základě PSA detekován KP (tady se jedná ale o muže s lokalizovaným KP detekovaným na základě snahy o časnou detekci/screening/oportunní screening), jsou vhodnými kandidáty pro konzervativní léčbu (3, 4). Predikovaná hodnota incidence KP v ČR pro rok 2015 je **9 492 pacientů, z toho u 6 860 pacientů se bude jednat o klinické stadium I a II** (5). Jako lokalizovaný KP označujeme nádor ve stadiu cT1–2, N0, M0, zatímco lokálně pokročilý KP ve stadiu cT3–4, nebo cN+ (tabulka 1) (6). U mužů s komorbiditami a krátkou očekávanou délkou života může být vhodná léčba lokalizovaného KP odložit, abychom zabránili zhoršení kvality života v důsledku léčby KP (6). V české literatuře se situace etabluje pod anglosaským označením „overtreatment“. V současnosti jsou k dispozici dvě možnosti konzervativního přístupu v podobě aktivního sledování („active surveillance“) a pozorného vyčkávání („watchfull waiting“). A i když přesné údaje o tom, kolik pacientů v ČR tuto možnost podstoupí, nejsou dostupné, nebude se jednat o velké číslo.

Aktivní sledování

Aktivní sledování spočívá v aktivním sledování/monitoringu pacienta s lokalizovaným KP a ve správném načasování léčby s kurativním záměrem. Tato strategie byla vyvinuta v uplynulé dekádě a její podstata spočívá ve vědomém rozhodnutí nezačít okamžitou léčbu, spojenou s možnými komplikacemi. Léčba je zahájena při dosažení předem definovaných kritérií, které již mohou signalizovat přítomnosti potenciálně život ohrožujícího onemocnění, při současném zohlednění očekávané délky života pacienta (3, 7). Cílem tohoto přístupu je tedy ochránit pacienta před vedlejšími účinky spojenými s léčbou a zároveň neohrozit délku jeho života. Tento postup vyžaduje pečlivé poučení spolupracujícího pacienta. Protokol sledování je založený na sledování hodnot PSA, digitálního rektálního vyšetření (DRE), opakované biopsie a na volitelné magnetické rezonanci (MR). Aktivní sledování podle současného doporučení Evropské urologické asociace (EAU) je volbou u pacientů s velmi nízkým rizikem progresu KP (3):

- u mužů s očekávanou délkou života >10 let
- KP cT1–2
- PSA ≤10 ng/ml
- Gleason score ≤6 (s odběrem minimálně deseti vzorků)
- ≤2 pozitivními biopsiemi a minimálním postižením vzorku (≤50% postižení vzorku biopsie karcinomem)

Za kritéria nádorové progresy a tedy i indikaci k léčbě lze považovat (8):

- PSA DT v rozmezí ≤2–4 roky
- PSA progresy nad 10 ng/ml
- progresy GS na ≥7 při systematických rebiopsiích prováděných v intervalu 1–4 roky

Údaje ze studie SPCG-4 nasvědčují tomu, že indikace operační léčby není opodstatněná u mužů s onemocněním ve stadiu cT1, GS 6 a pacientů starších 70 let (9). Pacientovo přání podstoupit léčbu je podmíněno zejména jeho obavami. Obavy představují významný faktor, který může být důvodem pro volbu léčby u 10–18 % pacientů (10).

Pozorné vyčkávání

Pozorné vyčkávání (tzv. „watchfull waiting“; WW) se rovněž označuje jako „odložená léčba“ nebo „léčba indikovaná na základě symptomů“. Tento termín vznikl ještě před zavedením PSA screeningu před rokem 1990 a označoval konzervativní přístup ke KP až do doby, než dojde k lokální nebo systémové progresi onemocnění. Cílem toho přístupu není záměr kurativní, ale pouze paliativní. K dispozici není žádný standardizovaný protokol pro sledování pacientů. Pozorné vyčkávání lze nabídnout všem pacientům, kteří nechtějí akceptovat vedlejší účin-

ky spojené s aktivní léčbou, zejména pacientům s krátkou očekávanou délkou života (3).

Radikální prostatektomie

V případě radikální prostatektomie (RP) byl její benefit ve srovnání s konzervativním postupem v léčbě lokalizovaného KP prokázán v prospektivní studii. Pacienti, kteří podstoupili radikální prostatektomii, měli menší pravděpodobnost, že budou diagnostikováni se vzdálenými metastázami po 12 letech od diagnózy ve srovnání s pacienty s pozorným vyčkáváním (19,3 až 26%) (11). Neexistuje žádný věkový práh pro RP, a pacienti by proto neměla být metoda odepřena jenom na základě věku (6). Nicméně, pacienti s očekávanou délkou života >10 let mají větší pravděpodobnost prospěchu. Komorbidity výrazně zvyšují riziko úmrtí na příčiny, které nesouvisí s KP (12).

Víme, že z hlediska rizika biochemické recidivy EAU zavedla stratifikaci KP na tři rizikové skupiny (tabulka 1) (6).

Pacienti s KP s nízkým rizikem by měli být podle doporučení EAU poučeni urologem o výsledcích dvou randomizovaných studií porovnávající retropubickou RP (RRP) a pozorného vyčkávání (tzv. „watchfull waiting“; WW) v léčbě lokalizovaného KP. Ve studii SPCG-4 bylo prokázáno, že úmrtí z jakékoli příčiny a výskyt vzdálených metastáz byly významně nižší právě v případě KP s nízkým rizikem a také se neprokázalo snížení rizika úmrtí na KP v případě pacientů, kteří podstoupili RP (6, 13). Ve studii PIVOT analýza podskupiny mužů s KP s nízkým rizikem neprokázala, že RP snižuje celkovou mortalitu nebo úmrtí v důsledku KP. Statistická síla však byla nedostatečná a hlavním problémem je fakt, že autoři do studie zařadili pacienty příliš staré

Tab. 1. Stratifikační systém lokalizovaného a lokálně pokročilého karcinomu prostaty podle rizika biochemické recidivy

Table 1. The stratification of localized and locally advanced prostate cancer according to the risk of biochemical recurrence

	Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko	
Definice	PSA <10 ng/ml a GS < 7 a cT 1–2a	PSA 10–20 ng/ml nebo GS 7 nebo cT2b	PSA >20 ng/ml nebo GS >7 nebo cT2c	jakékoliv PSA jakékoliv GS cT3–4 nebo cN+
	Lokalizovaný KP			Lokálně pokročilý KP

a nemocné tak, že za 10 let zemřelo na jinou příčinu než KP skoro 50 % a za 14 let zůstala na živu méně než jedna třetina pacientů. Studie tedy ani nemohla dát relevantní doporučení pro zdravého muže s méně rizikovým KP a životní expektancí delší než deset let (14). Pánevní lymfadenektomie v případě KP s nízkým rizikem není potřebná, protože riziko pozitivních uzlin nepřesahuje 5 % (6, 15).

Stejně tak by měli být o výsledcích obou studií informováni i pacienti s KP středního rizika. Studie SPCG-4 prokázala benefit RP z hlediska signifikantní redukce celkové mortality, nádorové mortality i výskytu vzdálených metastáz u pacientů s lokalizovaným, středně rizikovým KP (13). PIVOT studie analýzou mužů se středním rizikem KP prokázala, že RP významně snížila celkovou mortalitu, ale nedošlo k redukcí úmrtnosti na KP. Progresi původně lokalizovaného onemocnění lze očekávat v případě, že je nádor hmatný nebo viditelný na zobrazovacím vyšetření. V případě pacientů s KP se středním rizikem, kteří nebyli léčeni s kurativním záměrem, dosahovala 10 a 15letá nádorová specifická mortalita 13 resp. 19,6 % (6, 14).

Nervy šetřící RP lze provést bezpečně u většiny mužů s lokalizovaným KP. Při rozhodování o její indikaci si lze vypomoci Partinovými nomogramy, nicméně zásadní rozhodnutí lze očekávat a učinit až dle peroperačního nálezu (6). Pacienti s diagnostikovaným KP s vysokým rizikem v lokalizovaném stadiu mají zvýšené riziko selhání PSA, dále potřeby druhé linie léčby, metastatické progresi a úmrtnosti na KP. Dosud neexistuje konsensus ohledně optimální léčby mužů s vysokým rizikem KP. Za předpokladu, že nádor neinvazuje stěnu pánve nebo svěrač, je RP rozumným prvním krokem u vybraných pacientů s nízkým objemem nádoru. Rozšířená lymfadenektomie by měla být provedena ve všech případech vysoce rizikových KP, protože odhadované riziko pozitivních lymfatických uzlin (LU) je 15–40 % (15). Ačkoli je stále sporný význam RP v léčbě lokálně pokročilého KP, narůstající nové důkazy její roli podporují (6). Až u 50 % případů je RP součástí multimodálního přístupu. Problémem zůstává výběr vhodných kandidátů k operaci. K predikci patologického stadia jsou nápomocné nomogramy zahrnující hladinu PSA, klinické stadium a Gleason

skóre (16). Indikace pro RP lokálně pokročilého KP předpokládá nepřítomnost klinických známek uzlinového postižení. V případě pozitivního klinického nálezu patologické lymfadenopatie (N+) bude mít většina těchto případů následnou systémovou progresi, onemocnění (6). Pro podporu RP v případě pacientů cN+ nejsou dostatečné důkazy, a proto by měl být multimodální přístup diskutovaný s pacientem individuálně (6).

Zdůvodnění RP u pacientů s cN0 ale patologicky potvrzenou lymfatickou infiltrací KP (pN1) podporují některé studie prokazující, že časnou adjuvantní hormonální terapii (HT) po RP bylo v desetiletém horizontu dosaženo 80% nádorové specifické přežívání (6, 17). I proto je adjuvantní HT v případě pozitivních LU po RAPE standardním postupem (6). Také retrospektivní studie ukázala dramatické zlepšení jak v celkovém přežívání, tak i v nádorovém specifickém přežívání pacientů ve prospěch dokončené RP s peroperačním nálezem pozitivních uzlin oproti pacientům, u kterých RP nebyla provedena. Tyto nálezy podporují benefit ve prospěch dokončení RP z hlediska přežívání pacientů s peroperačním nálezem pN+, a proto nedokončení RP v tomto případě není obhájitelné (18). Peroperační histologie v současnosti proto ztrácí na významu a podle doporučení EAU se již nedoručuje (6). Ideálními kandidáty pro adjuvantní ozáření LU po RP jsou muži s nízkým počtem (<2) pozitivních uzlin infiltrovaných KP se středním nebo vysokým rizikem šířícím se mimo kapsulu LU a nebo muži se středním počtem postižených lymfatických uzlin (3, 4).

Indikace a rozsah pánevní lymfadenektomie

Rozšířená pánevní lymfadenektomie (LND) poskytuje důležité informace z hlediska prognózy (počet odstraněných uzlin, objem nádoru v uzlině a případná kapsulární perforace uzliny). Rozšířená LND zahrnuje odstranění uzlin v rozsahu vnějších ilických cév, ve fossa obturatoria a mediálně a laterálně od vnitřní ilické arterie. Odebrané uzliny z jednotlivých regionů se doporučuje zasílat k histopatologickému vyšetření v separátních kontejnerech (6). Kromě určení stadia může mít pánevní

LND i kurativní, přinejmenším prospěšný výsledek v podskupině pacientů s minimálním postižením lymfatických uzlin (6, 19). Odstraněný počet lymfatických uzlin může také významně korelovat s dobou do progresu onemocnění (6).

Jaký operační přístup zvolit při RP?

Poslední dobou se na poli urologické operativy etablovala minimálně invazivní laparoskopická RP (LRP) a roboticky asistovaná RP (RARP). V USA technika RARP dokonce převýšila retropubickou radikální prostatektomii (RRP) v léčbě lokalizovaného KP (20). Počet těchto procedur narůstá i v Evropě a v ostatních zemích. K tomuto trendu v obou případech došlo i navzdory nedostatku kvalitních důkazů, které by ho měly podporovat před RRP (21, 22). I když byly v poslední době publikované institucionální studie, které uvádí benefit ve prospěch RARP z hlediska obnovy močové kontinence (23), předchozí studie založená na srovnání funkčních výsledků mezi RRP a RARP tento rozdíl neprokázala (24). Je potřeba zdůraznit, že marketing RARP byl v uplynulém desetiletí obecně veden velmi agresivně hlavně v USA, s přímou reklamou cílenou na pacienta, co může podnítit i zaujatost proti výsledkům studií prezentujících „benefity“ RARP (25, 26). Zjistilo se, že zvláště muži s vyšším socioekonomickým postavením favorizovali RARP, zřejmě jako odraz přesvědčení, že cílem současného systému péče je preferovat „inovativní“ technologie i navzdory nedostatečným důkazům podporujícím jejich převahu nad klasickými metodami (25). Také výsledky ukazují podstatně častější pooperační nespokojenost u pacientů po RARP, která byla 3 až 4x vyšší než u pacientů po RRP. Schroeck postuloval tento výsledek jako fakt, že pacienti, kteří se rozhodli pro „inovativní“, méně invazivní RARP, mají i vyšší očekávání z hlediska pooperační kvality ve srovnání s pacienty, kteří se rozhodli pro tradiční RRP (27).

Systematický přehled a ekonomické modelování klinického přínosu a finančních nákladů LRP a RARP prokázal, že RARP měla nižší perioperační morbiditu a nižší riziko pozitivních chirurgických okrajů ve srovnání s LRP, ačkoli kolem výsledků panovala značná nejistota. Nebyl pozorovaný žádný rozdíl ve výskytu močové inkontinence po

12 měsících a neexistují ani dostatečné důkazy pro vyvození závěrů v rozdílech onkologických a funkčních výsledků (28, 29). Nedávná kohortová studie prokázala, že RARP a RRP měly srovnatelný výskyt komplikací i co se týče potřeby další adjuvantní terapie. RARP však byla spojena s vyšší pravděpodobností urogenitálních a různých zdravotních komplikací v 1. až 3. měsíci po operaci a s vyššími celkovými výdaji do 12 měsíců po operaci ve srovnání s RRP (20).

Ve srovnání kvality života mezi pacienty podstupujícími LRP nebo otevřenou RRP Hara a kol. nenalezli žádné významné rozdíly v celkovém zdraví před nebo po chirurgickém zákroku (30). Toto srovnání se týkalo výsledků funkčního stavu, urologických symptomů, fyzického a psychického pohodlí, také sociálních aspektů v předoperačním a pooperačním období. Sexuální život byl významně narušen u obou skupin bez rozdílu typu podstoupené operace. Po zákroku se kvalita života v důsledku inkontinence zhoršila, zatímco kvalita života v důsledku mikčních obtíží byla pooperačně zlepšena. Toto mírné, statisticky nevýznamné zlepšení mikčních příznaků v pooperačním období bylo srovnatelné mezi oběma skupinami pacientů (29, 30).

Pooperační komplikace RARP korelují s objemem provedených operací. U center s nízkým počtem výkonů (do 82 ročně) se pooperační komplikace pohybovaly na úrovni 14,7 % ve srovnání 5,7 % v případě institucí s velmi vysokým počtem odoperovaných pacientů (nad 333 výkonů ročně) (31). Zkušenost chirurga snížila komplikace RARP a zlepšila i onkologické výsledky (6). Nižší výskyt pozitivních chirurgických okrajů u chirurgů z center s vysokým počtem výkonů naznačují nutnost pečlivé pozornosti k chirurgickým detailům v průběhu výkonu. I z pera pionýra RARP Mani Menona zaznívá kritika, že za převahou RARP a její decentralizací do center s malými zkušenostmi v USA stojí silný marketing, který demotivuje odesílat pacienty z institucí, které investovaly do robotické technologie miliony dolarů (22).

Současná literatura tedy naznačuje, že výsledky týkající se zachování neurovaskulárních svazků a sexuálních funkcí po RARP a RRP ve prospěch

jedné či druhé metody, jsou dosud neprůkazné. Data ukazují, že až 95% mužů mezi 40–50 lety, kteří podstupují nervy šetřící RRP, dosáhnou obnovu sexuálních funkcí adekvátní pro pohlavní styk, zatímco u mužů starších 70 let je to pouze v 50 % (32). Americký národní institut zdraví (NIH; National Institutes of Health) uveřejnil v 2007 studii porovnávající potenci podle chirurgického přístupu RP u 602 mužů (29). Celkové skóre dotazníku „University of California, Los Angeles (UCLA) Prostate Cancer Index“ bylo nejlepší ve skupině otevřené RRP, ačkoli rozdíly mezi všemi třemi skupinami nebyly statisticky významné. RARP proto nemůže být v současnosti považována za bezpečnější přístup ve srovnání s RRP (20).

Alternativní možnosti CSAP, HIFU

Cílem alternativních metod v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty je destrukce nádorových buněk pomocí fyzikální energie. Metody, které jsou zmíněné i v doporučení EAU, jsou kryoablace (CSAP) a fokusovaný ultrazvuk o vysoké intenzitě (HIFU). Potenciálními kandidáty CSAP jsou muži, kteří nejsou vhodní pro RP nebo RT a s očekávanou délkou života méně než 10 let. Prostata by měla mít velikost <40 ccm, KP by měl být ohraničený na prostatu nebo s minimálním extraprostatickým šířením, GS<7, PSA<20 ng/ml (6). Je důležité, aby pacienti s předpokládanou délkou života >10 let byli plně informováni, že existují pouze omezené údaje z hlediska dlouhodobých onkologických výsledků (6). Potenciálním kandidátem pro HIFU jsou pacienti s KP s nízkým nebo středním rizikem v rámci klinických studií, jelikož dosud nejsou k dispozici data randomizovaných prospektivních studií (6). I zde platí podmínka informovanosti pacienta o nedostatku dlouhodobých dat.

Záchranná („salvage“) radikální prostatektomie a alternativní metody v léčbě lokální recidivy po RT

Přestože přibližně 90% mužů s biochemickým relapsem po radioterapii obdrží systémovou androgenní deprivaci, tato forma terapie jim nenabízí léčebný potenciál a naopak může zvýšit riziko rozvoje diabetu, kardiovaskulárních a trom-

boembolických komplikací (33). Možnosti jako brachytherapie, kryoterapie, androgenní deprivace a radikální prostatektomie jsou zatíženy vysokým rizikem onkologického selhání a výskytem komplikací v postradiačním období (34). Pouze 2% mužů s biochemickou recidivou po RT podstoupí záchrannou („salvage“) radikální prostatektomii (SRP), možná právě z obavy neefektivní kontroly rakoviny výše zmíněných metod. Ale zatímco radikální prostatektomie jako záchranná metoda může nabídnout kurativní výsledek, její použití bylo omezeno v důsledku vyšší perioperační morbidity, jako poranění konečníku, rektouretrální píštěle, lymfedému, inkontinence moči a striktury anastomózy ve srovnání s primární radikální prostatektomii (33). SRP je spojená s vysokou mírou komplikací, ale i přesto poslední údaje ukazují, že v průběhu času došlo k jejich snížení. Močová kontinence se pohybuje v rozmezí 36 až 81%, zatímco erektilní funkce po SRP byla všeobecně nízká s méně než 30 % mužů, u kterých erekce byla zachována (33). Chade s kolektivem v systematickém přehledu prezentovali, že pětileté a desetileté přežívání bez biochemické recidivy u pacientů po SRP se pohybuje v rozmezí 70–83%, resp. 54–89% (35).

Podle doporučení EAU by SRP měla být zvážena pouze u pacientů s minimálními komorbiditami, s očekávanou délkou života alespoň 10 let, PSA<10 ng/ml v době indikace a s biopsií Gleason skóre ≤7, bez postižení lymfatických uzlin, a u pacientů s původním klinickým stadiem T1 nebo T2 (6).

I přes poslední data ohledně lepších perioperačních výsledků je SRP zatížena vysokou perioperační a pooperační morbiditou (33). Jedná se o málo využívanou metodu, která u vhodně zvoleného pacienta nabízí šanci na vyléčení, nebo alespoň prodloužení intervalu přežívání bez onemocnění ve srovnání s alternativními metodami. V tomto směru by měli být potenciální kandidáti odesíláni do center se zkušenostmi s tímto náročným chirurgickým zákrokem (33).

Jako alternativní metody k záchranné RP byly navrženy HIFU nebo CSAP, a to z důvodu menší morbidity, ale podobné efektivity jako SRP. Pětileté přežívání bez biochemické recidivy u mužů po CSAP však bylo pouze 50 % (36). Přesto CSAP

zůstává možností léčby pro ty muže s lokální recidivou KP po RT, kteří nejsou vhodní pro SRP nebo ji odmítají. Dle doporučení EAU lze tuto metodu zvažovat u mužů s očekávanou délkou života minimálně 10 let, iniciálním stadiem cT1c až cT2, iniciálním GS<7, PSA pod 10ng/ml a PSA DT>16 měsíců (6). Salvage záchranu HIFU ještě nelze na základě současných dat doporučit jako standardní postup u této skupiny pacientů (6).

POHLED RADIAČNÍHO ONKOLOGA

Úvod

Radioterapie má v léčbě karcinomu prostaty nezastupitelné postavení. Kurativní RT si klade za cíl úplné odstranění všech nádorových buněk a bude jí věnována většina následujícího textu. Adjuvantní radioterapie bývá indikována jako následná léčba po radikální prostatektomii v případě nálezu lokálně pokročilého tumoru, pozitivních resekčních okrajů, či pokud pooperační hladina PSA neklesne k nulové hodnotě. „Salvage“, neboli záchranná radioterapie, má své místo v případě biochemické recidivy po operaci, kde nebylo vyžadováno adjuvantní ozáření. Paliativní radioterapie může nabývat různorodých podob v závislosti na potřebách daného pacienta. Nejčastější paliativní indikací je ozáření kostních metastáz.

Volba dávky

Jednoduchou mechanistickou úvahou lze dojít k domněnce, že vyšší fyzikální dávka záření vede v radioterapii univerzálně k lepším léčebným výsledkům. U karcinomu prostaty byla závislost pravděpodobnosti lokální kontroly na aplikované dávce prokázána (37, 38, 39, 40, 41). Platí to především pro nádory středního rizika rekurence. Pravděpodobnost kontroly nádoru má totiž sigmoideální průběh. U karcinomu prostaty nízkého rizika se již při nižších dávkách nacházíme v oploštělé části grafu a další navyšování dávky přispívá k lepšímu terapeutickému výsledku jen málo. U vysokého rizika, kde sice každé navyšení dávky znamená

posun ve strmé části křivky, je výsledek terapie negativně ovlivňován potenciálním subklinickým postižením lymfatických uzlin či již založenými mikrometastázami. Významnou roli proto hraje neoadjuvantní, konkomitantní a adjuvantní hormonální léčba. Největší benefit z eskalace dávky tedy zůstává pro karcinomy prostaty středního rizika. Postupem času se standard kurativní dávky postupně navyšuje. Základní kurativní dávka byla na základě studií stanovena na minimální hodnotu 74–76 Gy. V současnosti je na mnoha pracovištích považována za standard dávka 80 Gy konvenční frakcionací.

Cílové objemy

Podle účelu radioterapie a také podle rizika rekurence se volí příslušný cílový objem. Základem pro jejich definici jsou doporučení skupin EORTC (42, 43) a RTOG (44).

V případě **kurativní** indikace je vždy ozářena celá prostata, obvykle v dávce 76–80 Gy. Pro *nízké riziko* rekurence je tento cílový objem sám o sobě dostačující.

U *středního rizika* se přidává část semenných váčků. Na různých pracovištích se rozsah ozáření definuje různým způsobem – někde jako poměr jejich velikosti (např. semenné váčky jsou jako cílový objem zakresleny ve 2/3 CT řezů, na kterých je lze detekovat), jinde v absolutních číslech (1 cm semenných váčků). Předepsaná dávka je nižší, kolem 64 Gy.

U *vysokého rizika* se standardy jednotlivých pracovišť liší zřejmě nejvíce. Stále zůstává jako základní výchozí objem samotná prostata. Požadavek na ozáření semenných váčků může být definován opět jako 2/3 jejich délky, 2 cm délky, celé semenné váčky nebo celý objem semenného váčku při jeho prokázání postižení. Předepsaná dávka zůstává podobná, v případě zjevného postižení bývá předepisována dávka odpovídající dávce na samotnou prostatu. Nejvíce kontroverzí přináší otázka ozáření pánevních uzlin. Ozáření takto velkého objemu je limitováno maximální toleranční dávkou střeva, která se pohybuje v oblasti 45–50 Gy. Některé provedené studie neprokázaly zlepšení léčebných výsledků (45, 46), jiná však zjistila prodloužení přežití

bez známek nemoci (disease free survival – DFS) při ozáření pánve spolu s aplikací hormonální léčby. Americká síť NCCN ve svém standardu léčby karcinomu prostaty verze 1.2015 udává, že „**pacienti vysokého rizika jsou kandidáty ozáření pánevních lymfatických uzlin**“ a „**u pacientů středního rizika může být zváženo ozáření pánevních lymfatických uzlin**“. Zastánci ozařování pánevních uzlin argumentují výše uvedenou studií.

Argumentem proti ozáření je celkově nejednoznačné vyznění studií, vyšší toxicita léčby, která může bránit v aplikaci vyšší dávky na samotnou prostatu. Nejednotnost ve standardech panuje i na pracovištích v rámci České republiky.

Adjuvantní RT po radikální prostatektomii je indikována při nálezu pozitivního resekčního okraje, pokud je nádor hodnocen jako pT3a nebo pT3b, GS $\geq$ 8, pN1 nebo při perzistujících nenulových hodnotách PSA. Cílovým objemem je vždy lůžko prostaty a v závislosti na přítomnosti uvedených rizikových faktorů se zvažuje ozáření pánevních lymfatických uzlin.

Záchranná (salvage) radioterapie při biochemické recidivě po dříve provedené prostatektomii se provádí na oblast lůžka prostaty, pokud není prokázána jiná lokalizace recidivy.

Paliativní radioterapie není z hlediska cílových objemů pevně vymezena a řídí se aktuálním stavem daného pacienta.

Kritické orgány

Při aplikaci ionizujícího záření jsme vždy limitováni přítomností zdravých tkání a orgánů.

Jejich závažné poškození může být pro pacienta podobně závažné, jako neúspěch léčby primárního onemocnění. Vždy je proto nutné hledat kompromis mezi velikostí aplikované dávky, která souvisí s pravděpodobností vyléčení nádoru, a pravděpodobností vzniku závažných nežádoucích účinků, které mohou závažným způsobem ovlivnit kvalitu života pacienta, v extrémním případě být i životu nebezpečné. Jedná se především o močový měchýř, konečník, bulbus penis a hlavice kyčelních kloubů. Klasifikace nežádoucích účinků pro močový měchýř a konečník je uvedena v praktické části této práce.

Technika radioterapie

2D radioterapie

Tato metoda nachází uplatnění pouze v paliativních indikacích, pro kurativní účely je zcela obsolentní.

3D konformní radioterapie

Při plánování 3D konformní radioterapie a všech dále uvedených technik jsou základem CT snímky pacienta pořízené přesně v té poloze, ve které bude pacient později ozařován. S tím souvisí jednak různé pomůcky a podložky, jednak požadavek na náplň močového měchýře a vyprázdnění konečníku. Nejjednodušším způsobem je požádat pacienta, aby určitou dobu před vyšetřením vypil určité množství vody a pokud možno po defekaci. Komplikovanějším přístupem je např. provedení klyzmatu. Po zakreslení cílových objemů lékařem probíhá samotné plánování. Stanoví se počet ozařovacích polí a úhly, ze kterých budou aplikována.

Cílový objem je virtuálně promítnut do směru paprsku a získaný průmět je opět virtuálně ohraničen lamelami *vícetlamelového kolimátoru* (*multi-leaf collimator, MLC*), kterými je vybaven daný lineární urychlovač, na kterém bude léčba prováděna. Plánovací systém je vybaven informací o konstrukci i dozimetrických vlastnostech konkrétního MLC. Pro každé pole se tak získá specifický tvar rozložení lamel MLC, odpovídající daným průmětům cílového objemu. Simulací ozařovacích podmínek pro každý bod pacientova těla získáváme výsledné dávkové rozložení. Plánující osoba potom plán hodnotí z různých hledisek, především homogenity prozáření cílového objemu a míry zatížení kritických orgánů. Pokud získaný plán není vyhovující, provede změnu ozařovacích podmínek a opět dochází k hodnocení plánu. Tento typ plánování je označován jako dopředné. Ve výsledném plánu referenční izodóza tvoří (zjednodušeně řečeno) jakousi elipsu opsanou cílovému objemu.

Pokles dávky směrem od referenční izodózy je relativně pozvolný.

IMRT

Radioterapie s modulovanou intenzitou (*Intensity Modulated Radiotherapy*) dovoluje získat plány

s výrazně strmějším poklesem dávky směrem od referenční izodózy. Navíc umožňuje, aby referenční izodóza co nejpřesněji kopírovala hranici cílového objemu, se všemi zakřiveními, včetně konkavit. To je u RT karcinomu prostaty důležité z důvodu ochrany konečníku. Zde bývá dávkový spád takový, že přestože přední část konečníku obdrží plnou dávku předepsanou pro cílový objem, jeho zadní část je ozářena již pouze malou částí této dávky. Při plánování IMRT se využívá tzv. *reverzní plánování*. Na rozdíl od klasického dopředného, kde stanovujeme ozařovací podmínky, a poté hodnotíme výsledek, při reverzním plánování nejprve definujeme požadovanou kvalitu plánu, především maximální přípustné ozáření kritických orgánů. Počítač poté pomocí optimalizačního algoritmu hledá odpovídající ozařovací podmínky, které by odpovídaly zadanému požadovanému výsledku. Existují dva základní přístupy: technika *step and shoot* využívá konečného počtu nastavení MLC v daném úhlu, tzv. segmenty. Po dozáření jednoho segmentu dojde k přerušení paprsku, MLC se přestaví do nového tvaru, a ozařuje se další tvar. Po ozáření všech segmentů daného úhlu se pootočí gantry lineárního urychlovače do úhlu nového a opět se ozáří všechny segmenty.

Druhým základním přístupem je technika *sliding window*. V tomto případě nedochází k přerušování paprsku, ale lamely se v něm plynule pohybují. Výhodou této metody je kratší ozařovací čas.

Vzhledem ke složitosti optimalizačních algoritmů bývá požadováno, aby část údajů vypočtených plánovacím systémem byla také zjištěna přímým měřením na daném lineárním urychlovači. Teprve po takovém ověření správnosti plánu je možné ozařovat pacienta. Přes složitost přípravy se technika IMRT stala standardem pro kurativní léčbu karcinomu prostaty.

Rotační techniky (Tomoterapie, RapidArc, VMAT)

Tyto techniky v podstatě také patří do skupiny IMRT. Při aplikaci rotačních technik se gantry lineárního urychlovače během aplikace záření plynule pohybuje v rámci celého kruhu, aniž by muselo dojít k přerušení záření. Tak jako u techniky *sliding*

window se plynule pohybují lamely, přidává se zde ještě plynulá změna úhlu ozařování. Princip reverzního plánování je v principu obdobný, jako u IMRT techniky. Zvláštností techniky tomoterapie je ozařování úzkým modulovaným svazkem za současného posunu stolu s pacientem.

Protonová terapie

Vlastnosti protonového svazku jsou zásadně odlišné od svazku fotonového. Zatímco u fotonového záření dochází (až na malou oblast tkáně těsně za vstupem svazku) k plynulému předávání energie okolní tkáni, u protonového záření je během průletu tkání předávána jen malá část energie. Většina energie je pak předána v oblasti tzv. Braggova peaku. Použitou energií protonů a dalšími metodami lze ovlivnit polohu Braggova peaku v těle pacienta.

Vzhledem k poměrně malému předávání energie před jeho dosažením postačuje k dosažení velmi konformního rozložení dávky výrazně méně polí, než u výše uvedených technik.

Postavení protonové terapie mezi dalšími ozařovacími technikami se teprve ujasňuje. Spornou otázkou zůstává, zda technika protonové léčby vede ke snížení výskytu nežádoucích účinků nebo ke zlepšení lokální kontroly ve srovnání s dnes běžně používanými vysoce konformními technikami RT, ovšem při rozdílných nákladech. Zatímco pro diagnózu, jako jsou nádory oka či baze lební a dalších, byl přínos protonové terapie prokázán, v případě karcinomu prostaty takové důkazy chybí. V červnu 2015 není protonová léčba karcinomu prostaty doporučena ani americkou společností ASTRO, ani českou Společností radiční onkologie, biologie a fyziky (47, 48).

Obrazem řízená radioterapie (IGRT)

Obrazem řízená radioterapie (Image Guided Radiotherapy, IGRT) je technika, která slouží k zajištění dodání dávky ionizujícího záření na požadované místo, ať se jedná o kteroukoli z výše uvedených technik. Při plánování radioterapie je potřeba vždy počítat s určitou nejistotou. Jedná se o konečnou přesnost kalibrace CT zobrazování, plánovacího systému, simulátoru, ozařovacího stolu, gantry lineárního urychlovače či MLC. Při klasickém nastavování po-

dle laserových paprsků na značky zakreslené na těle pacienta lze také dosáhnout jen omezené přesnosti. Také prostata samotná mění v důsledku nedokonalé reprodukce náplně močového měchýře a konečníku svou polohu vůči povrchu těla i kostěným strukturám. Tyto všechny i další jevy je třeba zohlednit při stanovování tzv. *plánovacího klinického objemu* (*Planning Target Volume – PTV*). Je realizováno zvětšením klinického plánovacího objemu o určitou vzdálenost, která má za úkol s příjatelnou pravděpodobností tyto nejistoty pokrýt.

Moderní ozařovací přístroje jsou vybaveny různými technikami obrazové navigace.

Nejjednodušší z nich je tzv. *portálové zobrazení*, které je schopné pořídit statické snímky z daného úhlu. Většinou se využívají dva na sebe kolmé snímky. Jejich srovnáním s digitální rekonstrukcí obrazu z plánovacího CT je možné stanovit a případně korigovat odchylku v rámci kostěných struktur. Dokonalejší zobrazení poskytují vestavěné rtg přístroje, jejichž snímky pořízené při energii několika stovek kV (kilovoltů) poskytují mnohem lepší rozlišení než snímky z portálového snímkování při energii v řádu MV (megavoltů). Nejvyšší přesnosti při tomto typu zobrazení lze dosáhnout, pokud jsou do prostaty implantována drobná zlatá zrna, která jsou na obou typech zobrazení značně kontrastní.

Ozařovací přístroje mohou být vybaveny i zařízením pro pořizování CT snímků pomocí kónického paprsku (*cone-beam CT*). Jejich obraz zdaleka nedosahuje diagnostické kvality, lze však na něm velmi dobře rozlišit měkké tkáně a provádět opět značně přesné nastavení přímo na prostatu. V jedné době je možné také posoudit požadovanou náplň močového měchýře a konečníku a při hrubém nedoručení požadovaného protokolu záření neaplikovat a akci po několika desítkách minut zopakovat ve snaze dosáhnout požadované náplně.

Nejsofistikovanější přístroje jsou schopny vyhodnocovat a korigovat polohu v závislosti na pohybech prostaty několikrát během aplikace radioterapie. Existují i jiné systémy založené např. na ultrazvuku.

Brachyterapie (BRT)

Intersticiální brachyterapie spočívá v zavádění radioaktivních zrn přímo do požadované oblasti, v tomto případě do prostaty. Zdroje záření pro brachyterapii mají velmi prudký dávkový spád, a BRT tak představuje vysoce konformní techniku ozařování. Zavádění je prováděno pod kontrolou ultrazvuku (TRUS). Díky trojrozměrnému plánování lze dosáhnout excelentní ochrany zdravých tkání a orgánů. Existují dva základní přístupy – permanentní využívající zrna s malým dávkovým příkonem (*Low Dose Rate – LDR*) a dočasné využívající zrna s vysokým dávkovým příkonem (*High Dose Rate – HDR*).

Permanentní LDR brachyterapie je relativně nenáročnou metodou, kterou lze použít mimo kurativní indikace také jako záchrannou metodu při selhání předchozí zevní radioterapie.

Zdrojem bývají zrna radioaktivního paladia nebo iodu (Pd103 nebo I125).

Dočasná HDR brachyterapie vyžaduje zavedení speciální katétrů. Výhodou je možnost zavedení některého katétru do oblasti postiženého semenného váčku, velmi přesné plánování dávkové distribuce. Hlavní předností je však možnost trojrozměrného plánování a dokonalejší možnosti optimalizace ozařovacího plánu. Do připravených katétrů poté postupně zajiždí vysoce radioaktivní zrno, které však na jednom místě zůstává jen krátkou chvíli, a poté se přesunuje na místo jiné.

BRT je doporučena u pacientů s nízkým rizikem rekurence s PSA ≤ 10 ng/ml a GS ≤ 6, T1–T2b. U pacientů s T2c a vyšším GS nebo PSA je doporučena kombinace se zevní radioterapií. Technika není vhodná u pacientů s vyšším objemem prostaty, s postižením semenných váčků nebo s preexistujícími prostatickými symptomy vyššího stupně (49).

Stereotaktická radioterapie a alternativní frakcionační režimy

Stereotaktická radioterapie využívá vysoce konformní techniky s velmi přesným zaměřením cílového objemu. Díky tomu lze aplikovat léčebnou dávku rozdělenou do pěti a méně frakcí.

U karcinomu prostaty se předpokládají některé specifické radiobiologické vlastnosti, které

jej značně odlišují od většiny ostatních nádorů z hlediska citlivosti k velikosti jednotlivých frakcí ozařování. U většiny nádorů platí, že s rostoucí velikostí jednotlivé dávky roste pravděpodobnost lokální kontroly pomaleji, než pravděpodobnost pozdních nežádoucích účinků u zdravých tkání a orgánů. Pokud je však předpoklad vysoké citlivosti karcinomu prostaty pravdivý, je však tento poměr opačný. S rostoucí jednotlivou dávkou pak roste rychleji léčebný účinek než pravděpodobnost pozdní toxicity. Hypofrakcionované režimy se začínají objevovat v mezinárodních doporučeních. Např. NCCN 1.2015 uvádí: „Režimy s mírně hypofrakcionovanou (2,4–4 Gy na frakci po dobu 4–6 týdnů) s obrazovou navigací a technikou IMRT byly testovány v randomizovaných studiích a vykazovaly obdobnou účinnost i toxicitu vzhledem ke konvenčně frakcionované IMRT. Za splnění klinické indikace o nich lze uvažovat jako o alternativě ke konvenčně frakcionovanému IMRT“. V současnosti se extrémně vysoké frakce 7 Gy a podobně zatím nepovažují za standardní.

ZÁVĚR

Vzhledem k povaze karcinomu prostaty je třeba očekávat výsledky randomizovaných studií zaměřených na radioterapii karcinomu prostaty až s odstupem několika let. Vzhledem k rychlému vývoji techniky a jejímu uvádění do praxe nelze ověřit každou novou techniku rozsáhlou randomizovanou studií. Rotační techniky IMRT umožňují vysoce konformní ozáření cílového objemu, podobně tak brachyterapie či protonová léčba.

V jejím případě zůstává otevřená otázka ceny výkonu. Obrazem naváděná radioterapie umožňuje zmenšování bezpečnostních lemů, a tím další šetření zdravých tkání a orgánů. Předpokládáné, byť dosud ne jednoznačně potvrzené radiobiologické vlastnosti karcinomu prostaty, favorizují využívání akcelerovaných režimů. Jejich rutinní zavedení by mohlo vést ke zkrácení nyní standardního osmítýdenního ozařování na mnohem kratší dobu.

Metodou, která v sobě integruje výhody precizního dodání dávky, přesné obrazové navigace a radiobiologických odlišností karcinomu prostaty, je stereotaktická radioterapie, která umožňuje zkrátit celkový počet frakcí na pět a méně. V této době není mezinárodními doporučeními považována za standard.

Klinická doporučení jsou v současnosti klíčovým nástrojem, který usnadňuje naše rozhodování optimální terapie lokalizovaného karcinomu prostaty. Doporučení EAU jsou pravidelně aktualizovány s přihlédnutím na nové přibývající důkazy v této problematice, které napomáhají standardizovat přístup k pacientům na mezinárodní úrovni. I přesto se můžeme potkat v klinické praxi s různými postupy, kdy se pacient rozhoduje na základě nedostatečných informací. Výsledky nedostatečné informovanosti mohou v „lepší“ případě končit zklamáním a nespokojeností pacienta, v tom horším případě forenzními důsledky. Naší rolí v průběhu předoperačního poradenství také je pacientům pečlivě popsat rizika terapeutických možností a přínosy nových technologií, abychom minimalizovali jejich zklamání a naopak maximalizovali jejich spokojenost (29, 50).

LITERATURA

1. 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.
2. Nilsson S, Norlen BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004; 43(4): 316–381.
3. N Mottet NBJ, Bellmunt J, van den Bergh RCN, et al. Guidelines pro léčbu karcinomu prostaty 2. část. *Urol List* 2014; 12(3): 44–76.

4. **Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, et al.** Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. United States: 2011 Elsevier Inc; 2011. p. 1310–1317.
5. <http://www.uroweb.cz/index.php?pg=dg--nadory-prostaty--projekty--analyzydostupnychpopulacnichdat-a-predikce-pro-obdobi-let-2011-2015-zhoubny-nador-prostaty--vysledky-analyzpopulacnichdat-pro-karcinom-prostaty>. Accessed May 25th, 2015.
6. **Mottet N BJ, Briers E, Briers E, et al.** Guidelines on Prostate Cancer. Arnhem, The Netherlands. Edition presented at the EAU Annual Congress Madrid 2015.
7. **Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al.** EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 65(2): 467–479.
8. **Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L.** Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. *J Clin Oncol* 2011; 3669–3676.
9. **Vickers A BC, Steineck G, et al.** Individualized estimation of the benefit of radical prostatectomy from the Scandinavian Prostate Cancer Group randomized trial. *Eur Urol* 2012; 62(2): 204–209.
10. **van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, et al.** Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol*; 2009. 1–8.
11. **Porter CR, Gallina A, Kodama K, et al.** Prostate cancer-specific survival in men treated with hormonal therapy after failure of radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007; 446–452.
12. **Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Lu-Yao GL.** Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(10): 1335–1341.
13. **Holmberg L, Bill-Axelson A, Steineck G, et al.** Results from the Scandinavian Prostate Cancer Group Trial Number 4: a randomized controlled trial of radical prostatectomy versus watchful waiting. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2012 Dec; 2012(45): 230–233.
14. **Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al.** Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2012; 367(3): 203–213.
15. **Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al.** Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores. *Eur Urol* 2012; 61(3): 480–487.
16. **Joniau S, Spahn M, Briganti A, et al.** Pretreatment Tables Predicting Pathologic Stage of Locally Advanced Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015; 67(2): 319–325.
17. **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(6): 472–479.
18. **Engel J, Bastian PJ, Baur H, et al.** Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2010; 57(5): 754–761.
19. **Seiler R, Studer UE, Tschan K, et al.** 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.
20. **Gandaglia G, Sammon JD, Chang SL, et al.** Comparative Effectiveness of Robot-Assisted and Open Radical Prostatectomy in the Postdissemination Era. *J Clin Oncol* 2014; doi: 10.1200/JCO.2013.53.5096.
21. **Kang DC, Hardee MJ, Fesperman SF, et al.** Low quality of evidence for robot-assisted laparoscopic prostatectomy: results of a systematic review of the published literature. *Eur Urol* 2010; 57(6): 930–937.
22. **Sammon JD, Abdollah F, Klett DE, et al.** The diminishing returns of robotic diffusion: complications following robot-assisted radical prostatectomy. *BJU Int* 2015; Mar 6.
23. **Montorsi F, Wilson TG, Rosen RC, et al.** Best practices in robot-assisted radical prostatectomy: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol* 2012; 62(3): 368–381.

24. Barry MJ, Gallagher PM, Skinner JS, et al. Adverse effects of robotic-assisted laparoscopic versus open retropubic radical prostatectomy among a nationwide random sample of medicare-age men. *J Clin Oncol* 2012; 30(5): 513–518.
25. Hu JC, Gu X, Lipsitz SR, et al. Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. *Jama* 2009; 302(14): 1557–1564.
26. Nguyen PL, Gu X, Lipsitz SR, et al. Cost implications of the rapid adoption of newer technologies for treating prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(12): 1517–1524.
27. Schroeck FR, Krupski TL, Sun L, et al. Satisfaction and regret after open retropubic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008; 54(4): 785–793.
28. Ramsay C, Pickard R, Robertson C, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess*. 2012; 16(41): 1–313.
29. Djavan B, Eckersberger E, Finkelstein J, et al. Oncologic, functional, and cost analysis of open, laparoscopic, and robotic radical prostatectomy. *Eur Urol Suppl* 2010; 9(3): 371–378.
30. Hara I, Kawabata G, Miyake H, et al. Comparison of quality of life following laparoscopic and open prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2003; 169(6): 2045–2048.
31. Sammon JD, Karakiewicz PI, Sun M, et al. Robot-assisted versus open radical prostatectomy: the differential effect of regionalization, procedure volume and operative approach. *J Urol* 2013; 189(4): 1289–1294.
32. Bivalacqua TJ, Pierorazio PM, Su LM. Open, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: optimizing the surgical approach. *Surg Oncol* 2009; 18(3): 233–241.
33. Rosoff JS, Savage SJ, Prasad SM. Salvage radical prostatectomy as management of locally recurrent prostate cancer: outcomes and complications. *W J Urol* 2013; 31(6): 1347–1352.
34. Kimura M, Mouraviev V, Tsivian M, et al. Current salvage methods for recurrent prostate cancer after failure of primary radiotherapy. *BJU Int* 2010; 105(2): 191–201.
35. Chade DC, Eastham J, Graefen M, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012; 61(5): 961–71.
36. Ismail M, Ahmed S, Kastner C, Davies J. Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation failure: a prospective case series of the first 100 patients. *BJU Int* 2007; 100(4): 760–764.
37. Dearnaley D, Syndikus I, Sumo G, et al. Conventional versus hypofractionated highdose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(1): 43–54.
38. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006; 24(13): 1990–1996.
39. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(23): 3904–3911.
40. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41(3): 491–500.
41. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs highdose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2005; 294(10): 1233–1239.
42. Boehmer D, Maingon P, Poortmans P, et al. Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006; 79(3): 259–69.
43. Poortmans P, et al. Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol* 2007; 84(2): 121–127.

44. Michalski JM, et al. Development of RTOG Consensus Guidelines for the Definition of the Clinical Target Volume for Postoperative Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(2): 361–368.
45. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007; 25(34): 5366–5373.
46. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, 3rd, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94–13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol* 2007; 69(3): 646–655.
47. Allen AM, Pawlicki T, Dong L, et al. An evidence based review of proton beam therapy: the report of ASTRO's emerging technology committee. *Radiother Oncol* 2012; 103(1): 8–11.
48. SROBF. Vyjádření výboru SROBF ČLS JEP ke komuniké z odborného semináře Výboru pro zdravotnictví o protonové léčbě. Accessed 9. 7. 2015.
49. Soumarová R, Perková H, Homola L. Moderní radioterapie lokalizovaného karcinomu prostaty. *Ces Urol* 2013; 17(3): 154–165.
50. Penson DF, McLerran D, Feng Z, et al. 5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the prostate cancer outcomes study. *J Urol* 2005; 173(5): 1701–1705.

Do České urologie č. 1 / 2016 připravujeme

- Využití rázové vlny v léčbě poruch erekce
- Výskyt a řešení urologických komplikací po totální pánevní exenteraci provedené pro pokročilé nádory malé pánve
- 18F-cholin PET v primodiagnostice karcinomu prostaty
- Trauma podkovovité ledviny
- Porovnání výsledků různých technik magnetické rezonance prostaty v předoperačním stagingu karcinomu prostaty

BUNĚČNÉ MODELY CHEMOREZISTENCE UROTELIÁLNÍHO KARCINOMU

CELL CULTURE MODELS OF UROTHELIAL CARCINOMA CHEMORESISTANCE

Michaela Kripnerová, Jiří Hatina

Ústav biologie, Lékařská fakulta UK v Plzni

Došlo: 28. 8. 2015

Přijato: 21. 10. 2015

Kontaktní adresa:

doc. Ing. Jiří Hatina, CSc.

Ústav biologie, Lékařská fakulta UK v Plzni,

Alej Svobody 76, 323 00 Plzeň

e-mail: jiri.hatina@lfp.cuni.cz

Střet zájmů: žádný

Prohlášení o podpoře:

Tato práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy SVV-2015-260 173.

SOUHRN

Kripnerová M., Hatina J. Buněčné modely chemorezistence.

Hlavní stanovisko práce: Nádorové buněčné linie a na jejich základě odvozené progresivní série představují jeden z klíčových experimentálních nástrojů k objasnění základních biologických mechanismů karcinogeneze, včetně terapeutické odpovědi. Článek poskytuje podrobný přehled aplikačních možností nádorových buněčných kultur ve studiu uroteliálního karcinomu, s důrazem na mechanismy chemorezistence.

Karcinom močového měchýře představuje v naší populaci sedmý nejčastější nádor. Jedná se o biologicky i klinicky velmi heterogenní skupinu onemocnění, se dvěma základními skupinami před-

stavovanými povrchovými papilárními karcinomy na jedné straně a svalově invadujícími nádory na druhé straně. Karcinom močového měchýře patří mezi relativně dobře *in vitro* kultivovatelné typy nádorů, s více než 50 dostupnými etablovanými nádorovými buněčnými liniemi, většina z nich byla nicméně odvozena od nádorů pozdního stadia progresu, zatímco buněčných linií odvozených z časných karcinomů je pouze několik. Studium nádorové progresu v experimentálních modelových systémech buněčných kultur probíhá často s využitím tzv. progresivních sérií buněčných linií, kdy studujeme současně několik buněčných linií totožného genetického pozadí, z nichž každá odpovídá jinému stadiu progresu nádoru. Prakticky všechny progresivní série uroteliálního karcinomu mají experimentální charakter, kdy z klinického nádoru je odvozena pouze tzv. mateřská buněčná linie, a dceřiné buněčné linie odpovídající pokročilejším stádiím progresu jsou odvozeny experimentálně, ať už *in vitro* (tj. postupy buněčné kultivace) nebo *in vivo* (tj. spontánní progresí po transplantaci do vhodného zvířecího hostitele). Důležitou variantou takových progresivních sérií buněčných linií je odvození chemorezistentních dceřiných linií selekcí rezistentních klonů po aplikaci studovaného cytostatika dané mateřské buněčné linii. Tato specifická varianta progresivních sérií nádorových buněčných linií může podstatně přispět k našemu pochopení různých biologických mechanismů terapeutické rezistence nádorů. Důležitým poznatkem v této

oblasti je, že u většiny chemorezistentních sérií nádorových buněčných linií dochází k paralelnímu vývoji několika mechanismů chemorezistence současně. Vedle této experimentální roviny poskytují chemorezistentní nádorové buněčné linie i významné preklinické modely testování nových terapeutických možností zaměřených na obnovení chemosenzitivity.

KLÍČOVÁ SLOVA

Chemorezistence, chemoterapie, nádorové buněčné linie, uroteliální karcinom.

SUMMARY

Kripnerová M, Hatina J. Cell culture models of urothelial carcinoma chemoresistance.

Major statement: Cancer cell lines and progression series thereof represent a crucial experimental tool to unravel basic biological mechanisms of carcinogenesis, including therapeutic response. The article gives an overview of current cell culture models of urothelial carcinoma, focusing on chemoresistance mechanisms.

Urothelial bladder carcinoma is the seventh most frequent tumor type in our population. From both biological and clinical points of view, it represents a very heterogeneous group of cancers, from non-muscle-invasive superficial papillary carcinoma to muscle-invasive carcinoma as the two major subtypes. Cell culture of urothelial carcinoma is relatively feasible, with more than 50 established tumor cell lines. Most of them were derived from late stage muscle-invasive tumors. In contrast, cell lines derived from early stages and/or papillary superficial tumors are relatively scarce. Studying tumor progression is largely facilitated by use of progression cell line series – an array of several cell lines established on the same genetic background with gradually increasing transformation status. All available progression series of urothelial carcinoma cell lines have been experimentally established either by various *in vitro* manipulations or *in vivo*, following a spontaneous progression of an original cancer cell line after its introduction into a suitable host animal. An important variant of cancer cell line progression series is provided

by derivation of chemoresistant daughter cell lines after administration of cytostatics to a chemosensitive parental cell line. This specific variant can substantially contribute to our understanding of various biological mechanisms of chemoresistance. An important new finding in this respect is the fact that in many if not all chemoresistant daughter cell lines, several biologically distinct chemoresistance mechanisms seem to be co-expressed. In addition to these entirely experimental applications, such chemoresistant cancer cell lines can provide valuable preclinical models to test new therapeutic options aimed at recovery of chemosensitivity.

KEY WORDS

Cancer cell lines, chemoresistance, chemotherapy, urothelial carcinoma.

.....

ÚVOD

Karcinom močového měchýře patří mezi relativně častá nádorová onemocnění, s celosvětovou incidencí blížící se 430 000 a mortalitou přesahující 165 000 (1, 2). V České republice je situace obdobná, v r. 2007 činila celková incidence 2 487 a mortalita 697 případů (3). Většina nádorů je zachycena v časném stadiu; období 2003–2007 činil záchyt nádorů ve stadiu I téměř 60 % (3), což se odráží ve vysoké prevalenci. Postulované hodnoty prevalence pro rok 2020 činí 25 067 případů, což bude z uroteliálního karcinomu činit celkově 7. nejčastější nádor (4). Dlouhodobě přitom platí, že mužská část populace je postižena signifikantně více, a to přibližně třikrát (1, 2).

Většina karcinomů močového měchýře představuje uroteliální karcinomy, u nichž lze z hlediska patologie, molekulární biologie i klinického průběhu rozlišit dvě velké skupiny, podle toho, jestli došlo k invazi do svalové vrstvy močového měchýře či ne. Neinvadující nádory (NMIBC – non-muscle-invasive bladder cancer; stádia pTa a pT1) mají obecně dobrou prognózu, s pětiletým přežitím přesahujícím 80 %, ovšem s vysokou tendencí k lokálním reci-

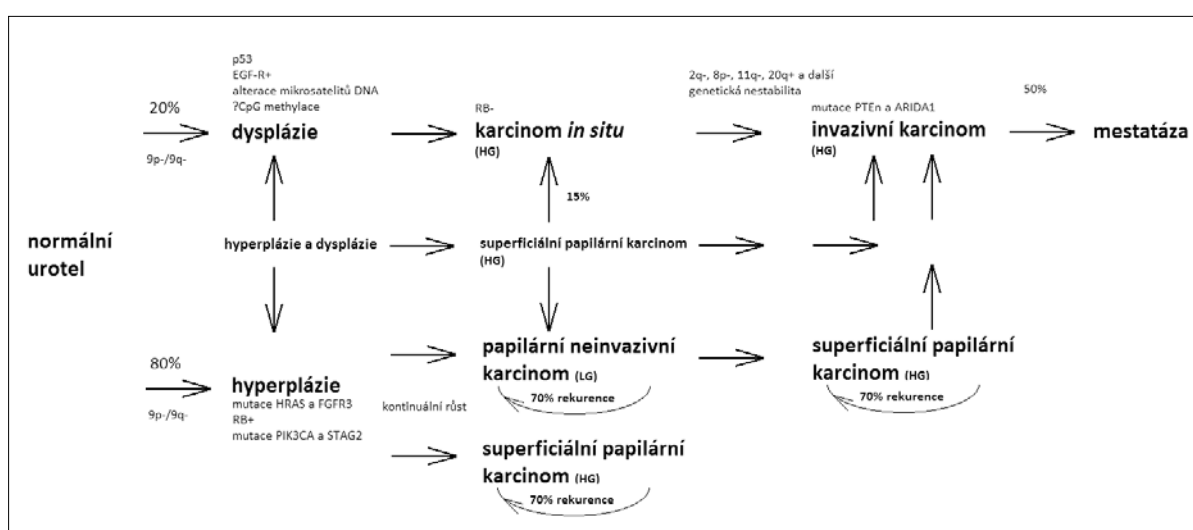
divám, což si vynucuje soustavné a pravidelné sledování nemocných. Samostatnou skupinou mezi neinvadujícími nádory zaujímá karcinom *in situ* (CIS – carcinoma *in situ*), jež s sebou nese vysoké riziko další progresi. U svalově invadujících nádorů (MIBC – muscle-invasive bladder cancer, stadia pT2–pT4) klesá přežití pacientů úměrně pokročilosti onemocnění, v případě metastatického rozsevu nepřesahuje pětileté přežití 5% (5, 6, 7).

MOLEKULÁRNÍ BIOLOGIE UROTeliálního KARCINOMU

Již více než před deseti lety byla formulována hypotéza, podle které probíhá vývoj povrchových (NMIBC) a svalově invadujících (MIBC) karcinomů z větší části nezávisle a podle odlišných molekulárních scénářů (tzv. dual track hypothesis) (7, 8). To už je patrné na histopatologicky odlišných prekancerózních stavech; zatímco povrchovým karcinomům zpravidla předchází hyperplazie urotelu, svalově invazivní nádory se vyvíjejí většinou z plochých dysplastických lézí posléze přecházejících v karcinom *in situ*. Tyto nezávislé dráhy tumorigeneze se ovšem mohou křížit – zhruba 15 % původně povrchových nádorů nakonec progreduje do invazivního fenotypu.

Molekulární biologie obou drah karcinogeneze (obrázek 1) je také značně odlišná (9, 10, 11). Klíčové onkogeny aktivované u povrchových nádorů způsobují především dysregulaci buněčného cyklu a hyperproliferaci. Mutace jsou nejčastěji nacházeny buď v systému receptorů fibroblastových růstových faktorů (především FGFR3) anebo v onkogenech rodiny *ras*, čistým výstupem je v obou případech konstitutivní aktivace jedné z nejdůležitějších signálních drah, tzv. mitogen-aktivované protein kinázové (MAPK) kaskády. Ty jsou doprovázeny ztrátami (buď na úrovni genu nebo jeho exprese) klíčových inhibitorů buněčného cyklu p16^{INK4a} a p15^{INK4b} v oblasti chromozómu 9p21, tato změna je ovšem nacházena i u převážné většiny svalově invadujících nádorů a představuje ve většině případů tudíž zřejmě první mutaci celé tumorigenní dráhy.

Zásadní molekulární změnu představuje u svalově invazivních nádorů destabilizace genomu; svalově invadující nádory zaujímají třetí příčku mezi nádory z hlediska průměrného celkového počtu mutací, překonávají je pouze karcinomy plic a melanom (12). Podkladem bývá často mutační vyřazení klasického tumorového supresoru p53, anebo rovněž nadměrná exprese genu APOBEC3. Proteiny rodiny APOBEC kódují enzymy s cytidin



Obr. 1. Současný model vývoje a progresi různých typů uroteliálního karcinomu a klíčových genů mutovaných v jednotlivých stadiích (9, 10, 11)

Fig. 1. Current model of development and progression of principal types of urothelial carcinoma, together with crucial mutated genes (9, 10, 11)

desaminázovou aktivitou a způsobují charakteristický mutační vzor (C:G → T:A); jejich fyziologickou funkcí je mutagenese a následná inaktivace retrovirů a retrotranspozónů. Časté jsou rovněž mutace genu pRb a rovněž genů, kódujících součástí komplexních enzymatických systémů organizace a remodelace chromatinu (např. ARID1A, MLL, EP300 a KDM6A) (11).

Z uvedeného vyplývá, že svalově invadující nádory jsou velmi heterogenní skupinou. Bylo publikováno několik analýz, jejichž cílem byla molekulární klasifikace nádorů na základě společného profilu exprimovaných genů (metodika tzv. „expresních čipů“). Jejich průnikem je definování dvou základních velkých skupin nádorů, svým fenotypem i názvoslovím trochu připomínajících obdobnou analýzu provedenou u karcinomu prsu, a to nádory bazální, jimž je společná exprese cytokeratinů bazálních buněk urotelu (CK-5, CK-6, CK-14), a nádory luminální, pro něž je typická exprese cytokeratinu-20 a dalších genů spojených s diferenciací urotelu (GATA-3, FOXA1, uroplakin 3A, PPARγ). Kromě toho byl definován specifický expresní vzor, označený jako „p53-like“ a charakterizovaný expresí genů regulovaných tumorovým supresorem p53 (a to bez ohledu na expresi či mutaci samotného p53 genu). Většina této skupiny nádorů vykazuje také expresní charakteristiky vysoké infiltrace stromálními buňkami (tento typ byl nezávisle označený také jako „infiltrated“). Podstatné přitom je, že uvedené molekulární subtypy se výrazně liší klinicky, bazální nádory mají podstatně horší prognózu než nádory luminální. Důležitou vlastností p53-like-nádorů je primární chemorezistence (13).

POSTAVENÍ CHEMOTERAPIE V LÉČBĚ UROTELIÁLNÍHO KARCINOMU

Z předchozího textu je jasné, že uroteliální karcinom představuje heterogenní skupinu onemocnění se značnými rozdíly v kapacitě k další progresi, a tím i v celkové prognóze. Většina povrchových karcinomů se léčí transuretrální resekci následova-

nou buď adjuvantní intravezikulární chemoterapií (zpravidla mitomycinem C, popř. doxorubicinem, epirubicinem či gemcitabinem, v České republice se nejčastěji používá kombinace mitomycinu C a epirubicinu) nebo adjuvantní intravezikulární imunoterapií v podobě BCG vakcinace (14, 15). U nádorů invadujících do svalové vrstvy močového měchýře se obvykle postupuje cestou cystektomie, popř. rovněž transuretrální resekce, která bývá doplněna radioterapií popř. adjuvantní systémovou chemoterapií obvykle charakteru polychemoterapie; byla publikována celá řada schémat chemoterapie, např. MCV (metotrexát, cisplatina, vinblastin). Pro léčbu metastatického onemocnění se uplatňují dva další široce používané polychemoterapeutické přístupy, a to M-VAC (metotrexát, vinblastin, doxorubicin – adriamycin a cisplatina) a GC (gemcitabin a cisplatina). Oba režimy mají v podstatě totožnou klinickou účinnost (klinická odpověď je zaznamenána zhruba u poloviny pacientů), GC kombinace vykazuje ovšem příznivější profil toxických vedlejších účinků (16, 17). Velkým klinickým problémem obou těchto kombinačních chemoterapeutických režimů je vývoj multilékové rezistence, takže podíl pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým uroteliálním karcinomem, kteří byli léčeni jednou z těchto dvou kombinačních chemoterapií a dosáhli pětiletého přežití, nepřesahuje 15 % (18).

MODEL BUNĚČNÝCH KULTUR A JEJICH POSTAVENÍ V BIOLOGICKÉ ANALÝZE UROTELIÁLNÍHO KARCINOMU

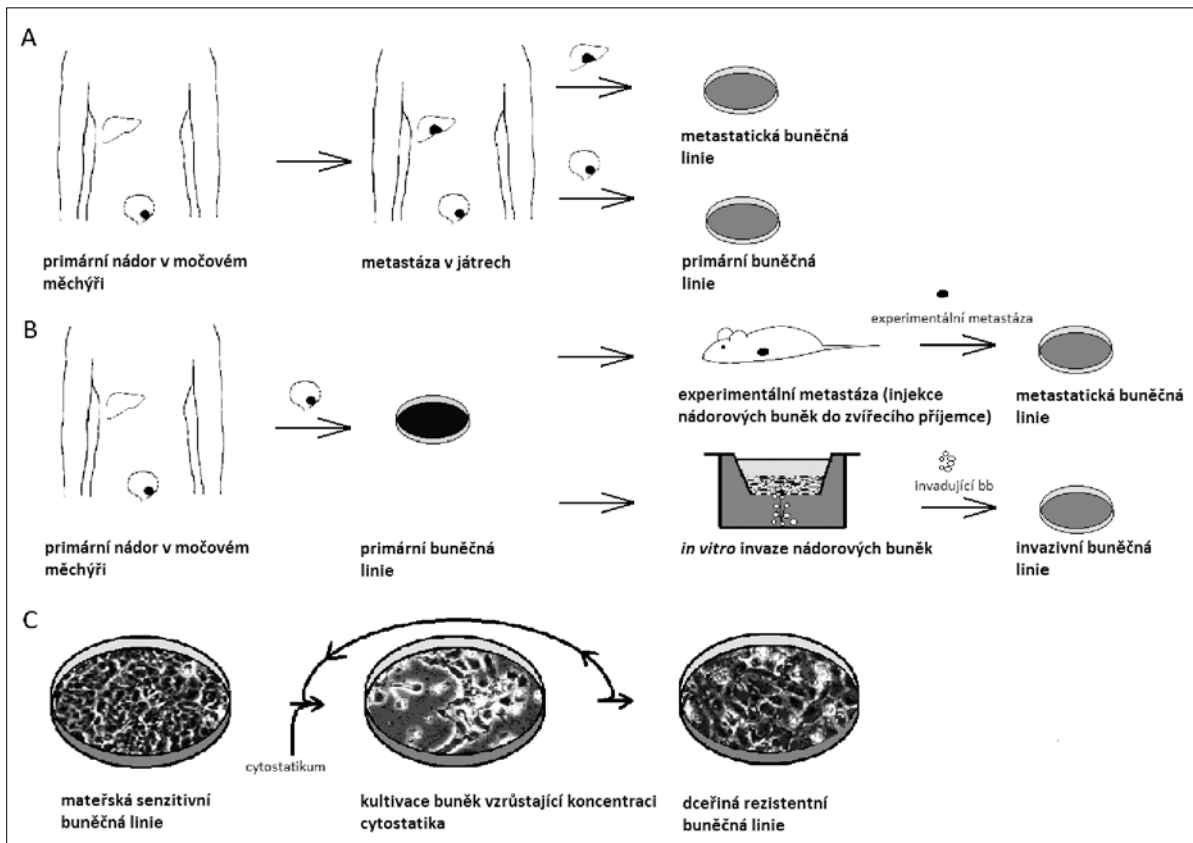
Historie lidských buněčných kultur sahá do 50. let minulého století (19, 20). Od té doby stály modely buněčných a tkáňových kultur za řadou objevů, bez kterých by současná medicína a biovědy nemohly existovat tak, jak je známe. Buněčné kultury představují velice atraktivní model, jenž nám umožňuje v částečně arteficiálních podmínkách mapovat a odhalovat řadu biologických zákonitostí, které můžeme následně aplikovat do klinické praxe, a to obzvláště v nádorové biologii. Základní

využití nádorových buněčných linií v porozumění tumorigenezi tkví v zásadě ve dvou přístupech. První z nich spočívá v tom, že z dobře patologicky definovaných klinických (popř. experimentálních) nádorů jsou odvozeny permanentní buněčné linie, které tak představují v principu nevyčerpatelný zdroj biologického materiálu pro dešifrování genetických a epigenetických změn příslušného nádoru. Různé typy nádorů se přitom značně liší v teoretické úspěšnosti tohoto přístupu, tj. v úspěšnosti odvození stabilních buněčných linií. Karcinom močového měchýře patří v tomto ohledu mezi experimentálně poměrně přístupné typy nádorů a dosud se podařilo ustanovit více než pět desítek permanentních buněčných linií (21), i když je nutno podotknout, že většina dostupných buněčných linií byla ustavena z invazivních či dokonce už metastatických karcinomů a ustavení permanentních buněčných linií z povrchových papilárních karcinomů představuje stále experimentální výzvu. Úspěch je u těchto nádorů často vykoupen zdoluhavou optimalizací kultivačních podmínek, zejména médií, a i tak zůstává úspěšnost odvození relativně nízká (22). Těmito modifikacemi kultivačních technik se nám podařilo odvodit dvě nové buněčné linie povrchového neinvazivního karcinomu buněčného měchýře a molekulárně je charakterizovat, zejména s ohledem na funkční stav signálních drah DNA reparace a obzvláště tumorového supresorového genu p53 (23). V případě jednoho konkrétního nádoru se nám dokonce podařilo ustavit jak příslušnou karcinomovou buněčnou linii, tak stromální buněčnou linii (tj. buněčnou linii s karcinomem asociovaných fibroblastů) (24).

Druhou, široce používanou strategií využití modelů buněčných kultur v experimentální onkologii, je odvození a analýza tzv. progresivních sérií nádorových buněčných linií, tedy série dvou nebo více klonálně příbuzných nádorových buněčných linií odrážejících jednotlivá stadia progresu nádorového onemocnění (obrázek 2). Lze přitom využít jak klinickou progresi nádoru, kdy např. současně odvodíme buněčné linie z primárního nádoru a metastázy, tak progresi experimentální. V tom případě vycházíme z fenotypicky a molekulárně geneticky dobře definované mateřské buněčné linie, kterou

experimentálně vystavíme specifickému selekčnímu tlaku či jiné *in vitro* manipulaci, a tak odvodíme dceřinou buněčnou linii, jejíž stupeň transformace a progresu je vyšší. Tento přístup simuluje nestálý selekční tlak všudypřítomný *in vivo* během nádorové progresu. Následné porovnání genetických a epigenetických změn mezi jednotlivými buněčnými liniemi progresivní série pak otevírá cestu k pochopení biologie studovaného aspektu nádorové progresu. S velkou pravděpodobností lze předpokládat, že nacházené změny v jednotlivých genech, jejich expresi a zapojení do onkogenních signálních drah jsou přímo zodpovědné za pozorovanou fenotypickou změnu.

Progresivní série buněčných linií odvozených z nádorů různého stadia progresu u jednoho pacienta jsou velmi dobře etablovaným experimentálním systémem např. u maligního melanomu (25), u uroteliálního karcinomu je ovšem dosud známa pouze jediná takto derivovaná progresivní série, a to TCC 97–18-I (etablovaná z resekce primárního tumoru) a TCC 97–21-M (odvozená z biopsie metastatického ložiska) (26). Co se týče experimentálních progresivních sérií, strategie odvození mohou být velmi různé. Experimentálně poměrně jednoduchou možností je využít např. morfologické odlišnosti izolované rostoucí kolonie buněk – takto se nám podařilo odvodit vysoce klonogenní dceřinou linii BFTC-905-DM z výchozí relativně nízké transformované buněčné linie BFTC-905 (27). Složitější experimentální systémy jsou založené na zavedení mateřské buněčné linie do vhodného experimentálního hostitele (většinou imunodeficientní myš genotypu *nu/nu* nebo SCID) a selekci *in vivo* progredovaných, např. metastatických dceřiných linií. Velmi často používanou mateřskou buněčnou linií se stala vůbec jedna z prvních nádorových buněčných linií karcinomu močového měchýře – T24 (28). Na počátku jedné T24 – založené progresivní série stálo šťastné pozorování, že jedna z náhodně odvozených dceřiných buněčných linií vykazovala výrazně vyšší schopnost růstu v polotekutých médiích bez nutnosti adheze k pevnému substrátu. Tato dceřiná linie známá jako T24T následně poskytla jeden z klíčových pohledů do karcinogeneze a speciálně do metastatického



Obr. 2. Různé strategie odvození progresivní série nádorových buněčných linií. **A** Klinická progresie nádoru umožňuje odvodit nádorovou buněčnou linii jak z primárního nádoru, tak z jeho metastázy. **B** Konceptuálně totožný výsledek umožňuje experimentální progresi, např. po xenotransplantaci či in vitro selekci progredujících nádorových buněk. **C** Zvláštní skupinou progresivních sérií je odvození chemorezistentních dceřiných linií po kultivaci v médiu se zvýšenou koncentrací cytostatik

Fig. 2. Various strategies used to establish cancer cell lines progression series. **A** Clinical cancer progression makes it possible to establish cell lines from a primary tumour and from its metastasis, respectively. **B** Conceptually the same result might be achieved after an experimental progression, e.g. after xenotransplantation or in vitro selection of progressing cancer cells. **C** Establishment of chemoresistant daughter cell lines after culture in media containing high concentrations of cytostatics represents a special type of a progression series.

procesu karcinomu močového měchýře (29, 30). Experimentální progresi v imunodeficientní myši byla s buněčnou linií T24 rovněž provedena, dokonce opakovaně v několika laboratořích (31–33). Komparativní molekulárně biologickou či proteomickou analýzou jednotlivých buněčných linií těchto progresivních sérií byla identifikována celá řada genů a proteinů, které dohromady hrají klíčové role v jednotlivých aspektech nádorové progresi a které s vysokou pravděpodobností v blízké budoucnosti najdou své uplatnění v klinické praxi, ať už jako vhodné prognostické markery, tak jako potenciální cíle protinádorové terapie.

MODELOVÁNÍ TERAPEUTICKÉ REZISTENCE UROTELIALNÍHO KARCINOMU V BUNĚČNÝCH KULTURÁCH

Chemoterapeutická rezistence nádoru může být přítomna buď už na začátku chemoterapie, takže daný nádor je primárně rezistentní a nedochází ke klinické odpovědi, nebo se vyvine až v průběhu léčby, kdy je buď např. dosaženo jen částečné klinické odpovědi následované obnovením růstu nádoru v průběhu chemoterapie, nebo může

dojít k úplné klinické odpovědi následované relapsem onemocnění po různě dlouhé době remise, přičemž recidivující nádor už nevykazuje stejnou chemoterapeutickou citlivost jako nádor původní (34). Současný stav poznání ukazuje, že problém chemoterapeutické rezistence nádorů je značně komplexní, s velkou škálou možných molekulárních mechanismů pro každé jednotlivé cytostatikum (35). Nádorové buněčné kultury mohou v tomto ohledu poskytnout velmi užitečné modely pro následnou molekulární analýzu. Speciální skupinu progresivních sérií nádorových buněčných linií představují systémy, kdy na mateřskou nádorovou buněčnou linii vyvineme selekční tlak prostřednictvím aplikace studovaného cytostatika ve vzrůstající koncentraci, a odvodíme tak dceřinou chemorezistentní buněčnou linii. V posledních dvaceti letech se tímto způsobem v oblasti nádorových buněčných linií karcinomu močového měchýře podařilo ustanovit a molekulárně charakterizovat řadu modelových systémů. Tuto molekulární analýzu mechanismů chemorezistence můžeme v zásadě rozdělit do dvou skupin. V první skupině byla na základě znalostí biologického mechanismu působení jednotlivých cytostatik formulována určitá racionální hypotéza mechanismu chemorezistence, a ta pak byla testována v příslušném modelovém systému mateřské chemosenzitivní a dceřiné chemorezistentní nádorové buněčné linie. U doxorubicin – rezistentní varianty buněčné linie RT112 (RT112/D21) stojí za rezistentním fenotypem zřejmě nadměrná exprese efluxních pump, zejména P-glykoproteinu (36), podobný mechanismus byl navržen i pro doxorubicin – rezistentní dceřinou linii odvozenou z UM-UC-6 (UM-UC-6-dox), i když tady je situace pravděpodobně komplexnější a kromě zvýšeného efluxu cytostatika zřejmě zahrnuje i aktivaci antiapoptotických signálních drah, zejména klíčové proteinové kinázy Akt (37, 38). Podobný biologický mechanismus byl navržen i pro progresivní sérii na bázi shora zmíněné buněčné linie T24 modelující rezistenci vůči cisplatině (rezistentní dceřiné buněčné linie T24R1 a T24R2), kdy za pozorovanou rezistencí stojí pravděpodobně zvýšená exprese antiapoptotického proteinu Bcl-2 (39), či v př-

padě rezistence vůči gemcitabinu (progresivní série buněčných linií UM-UC-3 a UM-UC-3R), kdy pravděpodobným biologickým mechanismem je zvýšená exprese antiapoptotického proteinu clusterinu (40). Další racionální hypotézou chemorezistence je aktivace enzymatických detoxifikačních mechanismů – cisplatinová rezistence u progresivní série RT112–RT112/K1, RT112/K2 a RT112/CP3 tak mohla být korelována se zvýšenou expresí metalothioneinů (41), a u výše uvedené cisplatin-rezistentní dceřiné buněčné linie T24R2 plní podobnou detoxifikační úlohu enzymatické systémy na bázi glutathionu (42), což, podobně jako u progresivní série buněčných linií UM-UC-6 a UM-UC-6-dox, ukazuje na komplexní mechanismus rezistence. Dalšími kandidáty pro zprostředkování chemorezistence jsou regulační proteiny, např. typu transkripčních faktorů. Za cisplatinovou rezistencí u progresivní buněčné série NTUB1–NTUB1/P byl takto shledán odpovědný transkripční faktor C/EPBδ (NF-IL6β), jehož zvýšená exprese byla prokázána u rezistentní dceřiné buněčné linie (43).

Druhou skupinu modelových systémů chemorezistence charakterizuje záměrná absence apriorní hypotézy mechanismu chemorezistence. Klíčem k dešifrování pozorované chemorezistence je pak nějaká forma systematické expresní analýzy, ať už na úrovni transkripčního výstupu genů, nebo na úrovni celkového proteomu, tj. celkového souboru translatovaných proteinů, a to komparativně u mateřské chemosenzitivní a dceřiné chemorezistentní buněčné linie. Taková systematická komparativní analýza může dále obohatit a doplnit vysvětlení mechanismu chemorezistence načrtnuté analýzou kandidátního mechanismu založeného na racionální hypotéze. Např. analýzou specifického transkripčního profilu výše uvedené chemorezistentní buněčné linie T24R2 se prokázalo, že za pozorovanou rezistencí vůči cisplatině stojí ještě v daleko větší míře než Bcl-2 (39) jiný člen Bcl-2 – rodiny antiapoptotických mediátorů, Bfl-1 (44), a nejnovější analýza tohoto modelového systému prostřednictvím expresních čipů poskytla mnohem komplexnější obraz dysregulace apoptózy u chemorezistentní buněčné linie (45).

Podobně recentní systematická farmakologická a expresní analýza výše uvedeného modelového systému cisplatinové rezistence NTUB1–NTUB1/P potvrdila klíčovou úlohu kyslíkových radikálů v toxicitě cisplatinu, ovšem vedle výše uvedeného transkripčního faktoru C/EPB δ (NF-IL6 β) a jím aktivované Cu/Zn superoxid dismutázy (43) se na rezistenci podílí ještě další detoxifikační enzym – hem oxygenáza. Cisplatin-rezistentní dceřiná linie NTUB1/P rovněž akumuluje signifikantně nižší intrabuněčné koncentrace cisplatinu a podobně jako u výše popsané modelové série T24–T24R2 dochází i u NTUB1/P buněk k dysregulaci apoptózy v důsledku zvýšené exprese antiapoptotického regulátoru Bcl-2 (46). Oba výše uvedené modelové systémy jasně ukazují multifaktoriální charakter chemorezistence, kdy rezistentní buněčné linie aktivují několik různých, komplementárních či paralelních mechanismů.

Takové systematické srovnávací analýzy nám mohou rovněž otevřít cestu k nalezení nových, dosud nepředpokládaných mechanismů chemorezistence. Několik nezávislých studií například přineslo důkazy či indicie pro významnou roli signálních drah regulovaných vápenatými kationty. První z nich byla expresní analýza dvou dvojic parentální chemosenzitivní a dceřiné cisplatin-rezistentní buněčné linie (T24 a T24DDP10, KK47 a KK47DDP20) cDNA expresními čipy, která prokázala zvýšení exprese receptoru pro inositoltrifosfát (IP3R1) u obou dceřiných chemorezistentních linií (47). Další dvě nezávislé proteomické analýzy přinesly rovněž důkaz významné funkce kalcium-regulovaného proteinu v mechanismu chemorezistence. U dalšího modelu cisplatinové rezistence (dvojice mateřské chemosenzitivní a dceřiné chemorezistentní buněčné linie HT1376 a HT1376-CisR) se jednalo o protein adseverin (48), u modelu doxorubicinové rezistence (dvojice mateřské chemosenzitivní a dceřiné chemorezistentní buněčné linie pumc-91 a pumc-91/ADM) o protein annexin 2 (49). Další výhodou těchto komplexních expresních profilů je možnost analyzovat jejich překryv. Např. letmý pohled do tabulek diferencially exprimovaných proteinů u obou výše uvedených dvojic chemorezistentních mo-

delových systémů prozradí, že annexin-2 patří mezi zvýšeně exprimované proteiny i u cisplatinové rezistence buněčných linií HT1376 a HT1376-CisR. Dá se předpokládat, že takové *in silico* přístupy, založené zcela na bioinformatické analýze, budou do budoucna stále častější.

Naše nejnovější studie (50) by mohla naznačit, jak by bylo možné využít analýzy experimentálně odvozených sérií mateřské senzitivní a dceřiné chemorezistentní buněčné linie k získání potenciálně klinicky využitelných výsledků. Naším výchozím modelem byla buněčná linie BFTC-905, kterou jsme vystavili zvyšujícím se koncentracím doxorubicinu (od výchozí koncentrace 100 nM do konečné koncentrace 300 nM v rozsahu dvou měsíců) a takto z ní odvodili dceřinou chemorezistentní linii BFTC-905-DOXO-II. Molekulární analýza mechanismu chemorezistence vyloučila možnost zvýšeného efluxu doxorubicinu, odhalila ovšem konstitutivní aktivaci exprese souboru genů, kódujících enzymy tzv. mevalonátové syntetické dráhy (51). Vstupem do této syntetické dráhy je hydroxymetylglutaryl-koenzym A (HMG CoA) a na jejím konci je řada biologicky aktivních molekul, především cholesterol, dále pak steroidy a dolicholy, jakož i biologicky velmi významné posttranslační modifikace proteinů farnesylylace a geranylgeranylace, což jim umožňuje zakotvení do biomembrán. Limitním enzymem celé mevalonátové syntetické dráhy je hned její samotný začátek, tj. přeměna HMG CoA na mevalonát, katalyzovaná HMG CoA reduktázou. Farmakologická inhibice mevalonátové syntetické dráhy vede k vnitrobuněčnému nedostatku zejména cholesterolu, na což buňky reagují jeho zvýšeným příjmem. Inhibitory HMG CoA reduktázy – statiny – jsou jedny z nejúčinnějších a nejrozšířenějších léků používaných za účelem snížení hladiny cholesterolu v krvi (51). Využití statinů pro protinádorovou terapii je zatím intenzivně diskutováno (51, 52), popř. ve stadiu časných klinických studií v oblasti akutní myeloidní leukémie (53). Analýza našeho experimentálního systému prokázala, že aplikace simvastatinu byla schopna úplně inhibovat chemorezistentní fenotyp dceřiné buněčné linie a obnovit původní chemosenzitivitu (50).

Vzhledem k tomu, že statiny představují široce používané léky s velmi dobře charakterizovanými farmakologickými parametry, jejich začlenění do schémat protinádorové chemoterapie by mohlo být relativně přímočaré a pro určité typy chemo-

rezistence, ať už primární, nebo, tak jako v našem experimentálním systému, sekundární, by mohlo představovat velmi důležité obohacení stávajících terapeutických schémat.

LITERATURA

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015 Mar; 65(2): 87–108.
2. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013 Feb; 63(2): 234–241.
3. Dušek L, Mužík J, Gelnarová E, et al. Cancer Incidence and Mortality in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2010; 23(5): 311–324.
4. Dušek L, Pavlík T, Majek O, et al. Estimating Cancer Incidence, Prevalence, and the Number of Cancer Patients Treated with Anti-tumor Therapy in 2015 and 2020 – Analysis of the Czech National Cancer Registry. *Klin Onkol* 2015; 28(1): 30–43.
5. Soukup V, Pešl M. Karcinom močového měchýře. *Postgraduální medicína* 2001; 13(1): 42–47.
6. Pešl M, Soukup V, Babjuk M, et al. Hodnocení významu klinicko-patologických prognostických faktorů u nádorů močového měchýře neinvazivních svalovinu. *Ces Urol* 2011; 15(4): 222–228.
7. Raghavan MD, Stein JP, Cote D, Jones JS. Bladder Cancer. In: Holland JF, Frei E, eds. *Cancer Medicine*. 8. ed. Shelton: PMPH-USA; 2009: 1219–1227.
8. Dinney CP, McConkey DJ, Millikan RE, et al. Focus on bladder cancer. *Cancer Cell* 2004 Aug; 6(2): 111–6.
9. Luis NM, López-Knowles E, Real FX. Molecular biology of bladder cancer. *Clin Transl Oncol* 2007 Jan; 9(1): 5–12.
10. Knüchel-Clarke R, Hartman A. Pathogenese und Tumorklassifikation des Harnblasenkarzinoms. *Der Onkologe* 2012 Nov; 18(11): 961–970.
11. Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nature Reviews Cancer* 2015; 15: 25–41.
12. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2016 July; 499: 214–218.
13. Choi W, Porten S, Kim S, et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell* 2014 Feb; 25(2): 152–165.
14. Babjuk M, Soukup V. Intravezikální léčba povrchových nádorů močového měchýře. *Urologie pro praxi* 2004; 3: 116–120.
15. Kyselová M. BCG imunoterapie nádorů močového měchýře. *Urologie pro praxi* 2009; 10 (5): 302–304.
16. Dvořáček J, Babjuk M, et al. *Onkourologie*. 1. Vydání, Praha: Galén; 2005.
17. Meran JG, Kudlacek S, Beke D. Onkologische Therapie des Harnblasenkarzinoms. *Wien Med Wochenschr* 2007; 157(7–8): 157–161.
18. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005 Jul; 23(21): 4602–4608.
19. Hatina J, Kripnerová M. Obecné základy kultivace buněk v tkáňové kultuře. Výukový portál Lékařské fakulty v Plzni [online] 28.3.2014, poslední aktualizace 9. 9. 2014 [cit. 2015-06-30] Dostupný z WWW: <<http://mefanet.lfp.cuni.cz/clanky.php?aid=332>>. ISSN 1804-4409.

20. **Hatina J, Kripnerová M, Matoušková E.** Orgánové, organotypické a trojrozměrné kultury. Výukový portál Lékařské fakulty v Plzni [online] 28.1.2015, poslední aktualizace 9. 3. 2015 [cit. 2015-06-30] Dostupný z WWW: <<http://mefanet.lfp.cuni.cz/clanky.php?aid=441>>. ISSN 1804-4409.
21. **Earl J, Rico D, Carrillo-de-Santa-Pau E, et al.** The UBC-40 Urothelial Bladder Cancer cell line index: a genomic resource for functional studies. *BMC Genomics* 2015 May; 16(1): 403.
22. **Seifert HH, Meyer A, Cronauer MV, et al.** A new and reliable culture system for superficial low-grade urothelial carcinoma of the bladder. *World J Urol.* 2007 Jun; 25(3): 297–302.
23. **Koch A, Hatina J, Rieder H, et al.** Discovery of TP53 splice variants in two novel papillary urothelial cancer cell lines. *Cell Oncol (Dordr)* 2012 Aug; 35(4): 243–257.
24. **Hatina J, Kripnerova M, Tukova J, et al.** Tumor-Stroma Interaktionen im Harnblasenkarzinom. *Urologe* 2015; 54: 516–525.
25. **Hatina J, Ruzicka T.** Stellenwert der Zellkulturmodelle in kutaner Tumorbilogie. Teil I: Zelllinien tumorigen transformierter Zellen. *Hautarzt.* 2008 Jan; 59(1): 36–45.
26. **Sarkar S, Jülicher KP, Burger MS, et al.** Different combinations of genetic/epigenetic alterations inactivate the p53 and pRb pathways in invasive human bladder cancers. *Cancer Res* 2000 Jul 15; 60(14): 3862–3871.
27. **Hatina J, Huckenbeck W, Rieder H, Seifert HH, Schulz WA.** Harnblasenkarzinomzelllinien als Modellsysteme zur Pathobiologie des Harnblasenkarzinoms. Überblick und Etablierung einer neuen Progressionsserie. *Urologe A* 2008 Jun; 47(6): 724–734.
28. **Bubenik J, Baresova M, Viklicky V, et al.** Established cell line of urinary bladder carcinoma (T24) containing tumour-specific antigen. *Int J Cancer* 1973 May; 11(3): 765–773.
29. **Gildea JJ, Golden WL, Harding MA, Theodorescu D.** Genetic and phenotypic changes associated with the acquisition of tumorigenicity in human bladder cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2000 Mar; 27(3): 252–63.
30. **Wu Y, McRoberts K, Berr SS, et al.** Neuromedin U is regulated by the metastasis suppressor RhoGDI2 and is a novel promoter of tumor formation, lung metastasis and cancer cachexia. *Oncogene* 2007 Feb 1; 26(5): 765–773.
31. **Chaffer CL, Brennan JP, Slavin JL, et al.** Mesenchymal-to-epithelial transition facilitates bladder cancer metastasis: role of fibroblast growth factor receptor-2. *Cancer Res* 2006 Dec; 66(23): 11271–11278.
32. **Makridakis M, Gagos S, Petrolekas A, et al.** Chromosomal and proteome analysis of a new T24-based cell line model for aggressive bladder cancer. *Proteomics* 2009 Jan; 97–98.
33. **Karam JA, Huang S, Fan J, et al.** Upregulation of TRAG3 gene in urothelial carcinoma of the bladder. *Int J Cancer* 2011 Jun; 128(12): 2823–2832.
34. **Moscow JA, Schneider E, Sikic BI, Morrow CS, Cowan KH.** Drug resistance and its clinical circumvention. In: Holland JF, Frei E, eds. *Cancer Medicine*. 8. ed. Shelton: PMPH-USA; 2010: 597–610.
35. **Bambury RM, Rosenberg JE.** Advanced urothelial carcinoma: overcoming treatment resistance through novel treatment approaches. *Front Pharmacol* 2013 Feb; 4: 1–7.
36. **Seemann O, Muscheck M, Siegsmond M, et al.** Establishment and characterization of a multidrug-resistant human bladder carcinoma cell line RT112/D21. *Urol Res* 1995; 22: 353–360.
37. **Usansky JI, Liebert M, Wedemeyer G, Grossman HB, Wagner JG.** The uptake and efflux of doxorubicin by a sensitive human bladder cancer cell line and its doxorubicin-resistant subline. *Sel Cancer Ther* 1991 Winter; 7(4): 139–150.
38. **Tanaka M, Grossman HB.** In vivo gene therapy of human bladder cancer with PTEN suppresses tumor growth, downregulates phosphorylated Akt, and increases sensitivity to doxorubicin. *Gene Ther* 2003 Sep; 10(19): 1636–1642.
39. **Hong JH, Lee E, Hong J, Shin YJ, Ahn H.** Antisense Bcl2 oligonucleotide in cisplatin-resistant bladder cancer cell lines. *BJU Int* 2002 Jul; 90(1): 113–117.

40. Muramaki M, So A, Hayashi N, et al. Chemosensitization of gemcitabine-resistant human bladder cancer cell line both in vitro and in vivo using antisense oligonucleotide targeting the anti-apoptotic gene, clusterin. *BJU Int* 2009 Feb; 103(3): 384–390.
41. Siegsmond MJ, Marx C, Seemann O, et al. Cisplatin-resistant bladder carcinoma cells: enhanced expression of metallothioneins. *Urol Res* 1999 Jun; 27(3): 157–163.
42. Byun SS, Kim SW, Choi H, Lee C, Lee E. Augmentation of cisplatin sensitivity in cisplatin-resistant human bladder cancer cells by modulating glutathione concentrations and glutathione-related enzyme activities. *BJU Int* 2005 May; 95(7): 1086–1090.
43. Hour TC, Lai YL, Kuan CI, et al. Transcriptional up-regulation of SOD1 by CEBP δ : a potential target for cisplatin resistant human urothelial carcinoma cells. *Biochem Pharmacol* 2010 Aug 1; 80(3): 325–334.
44. Kim JK, Kim KD, Lee E, et al. Up-regulation of Bfl-1/A1 via NF-kappaB activation in cisplatin-resistant human bladder cancer cell line. *Cancer Lett* 2004 Aug 20; 212(1): 61–70.
45. Lee S, Yoon CY, Byun SS, Lee E, Lee SE. The role of c-FLIP in cisplatin resistance of human bladder cancer cells. *J Urol* 2013 Jun; 189(6): 2327–2334.
46. Yu HM, Wang TC. Mechanism of cisplatin resistance in human urothelial carcinoma cells. *Food Chem Toxicol* 2012 May; 50(5): 1226–1237.
47. Tsunoda T, Koga H, Yokomizo A, et al. Inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3) receptor type1 (IP3R1) modulates the acquisition of cisplatin resistance in bladder cancer cell lines. *Oncogene* 2005 Feb; 24(8): 1396–1402.
48. Miura N, Takemori N, Kikugawa T, et al. Adseverin: a novel cisplatin-resistant marker in the human bladder cancer cell line HT1376 identified by quantitative proteomic analysis. *Mol Oncol* 2012 Jun; 6(3): 311–322.
49. Meng Q, Lei T, Zhang M, et al. Identification of proteins differentially expressed in adriamycin-resistant (pumc-91/ADM) and parental (pumc-91) human bladder cancer cell lines by proteome analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013 Mar; 139(3): 509–519.
50. Greife A, Tukova J, Steinhoff C, et al. Establishment and characterization of a bladder cancer cell line with enhanced doxorubicin resistance by mevalonate pathway activation. *Tumour Biol.* 2015 May; 36(5): 3293–3300.
51. Yeganeh B, Wiechec E, Ande SR. Targeting the mevalonate cascade as a new therapeutic approach in heart disease, cancer and pulmonary disease. *Pharmacol Ther* 2014 Jul; 143(1): 87–110.
52. Clendening JW, Penn LZ. Targeting tumor cell metabolism with statins. *Oncogene* 2012 Nov; 31(48): 4967–4978.
53. Kornblau SM, Banker DE, Stirewalt D, et al. Blockade of adaptive defensive changes in cholesterol uptake and synthesis in AML by the addition of pravastatin to idarubicin + high-dose Ara-C: a phase 1 study. *Blood* 2007 Apr; 109(7): 2999–3006.

ODVOZENÍ A CHARAKTERIZACE BUNĚČNÉHO MODELU MULTILÉKOVÉ REZISTENCE UROTELIÁLNÍHO KARCINOMU

ESTABLISHMENT AND CHARACTERIZATION OF MULTIDRUG RESISTANT
CELL LINE MODEL OF UROTHELIAL CARCINOMA

Michaela Kripnerová¹, Pavel Dvořák¹, Martin Pešta¹, Jitka Kuncová², Tomáš Vlas³,
Martin Leba⁴, Luboš Holubec⁵, Jiří Hatina¹

¹Ústav biologie, Lékařská fakulta UK v Plzni, Plzeň

²Ústav fyziologie, Lékařská fakulta UK v Plzni, Plzeň

³Ústav imunologie a alergologie, Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň

⁴Katedra kybernetiky, Fakulta aplikovaných věd, Západočeská univerzita v Plzni, Plzeň

⁵Onkologická a radioterapeutická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň

Došlo: 28. 8. 2015

Přijato: 4. 11. 2015

Kontaktní adresa:

doc. Ing. Jiří Hatina, CSc.

Ústav biologie, Lékařská fakulta UK v Plzni

Alej Svobody 76, 323 00 Plzeň

e-mail: jiri.hatina@lfp.cuni.cz

Střet zájmů: žádný

Prohlášení o podpoře:

Tato práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy SVV-2015-260 173.

SOUHRN

Kripnerová M, Dvořák P, Pešta M, Kuncová J, Vlas T, Leba M, Holubec L, Hatina J. Odvození a charakterizace buněčného modelu multilékové rezistence uroteliálního karcinomu.

Hlavní stanovisko práce: Nově odvozená chemorezistentní buněčná linie karcinomu močového měchýře jako experimentální model pro studium mechanismů mnohočetné terapeutické rezistence pokročilých nádorů močového měchýře.

Cíl: Cílem práce bylo odvodit a charakterizovat novou progresivní chemorezistentní buněčnou linii uroteliálního karcinomu.

Materiál a metody: Mateřská buněčná linie uroteliálního karcinomu BC44 byla odvozena z papilárně diferencované části pokročilého karcinomu močového měchýře (pT4 G3) a z ní ustanovená dceřiná linie BC44DoxoR byla získána selekcí rezistentních klonů po aplikaci zvyšujících se koncentrací doxorubicinu. Mikroskopická analýza chemorezistentního fenotypu byla fotograficky dokumentována po aplikaci jednotlivých cytostatik (doxorubicin, metotrexát, vinblastin, cisplatina a gemcitabin). Pro stanovení viability buněk v prostředí různých koncentrací cytostatik byl použit test funkce mitochondriálních dehydrogenáz. Ke kvan-

titativnímu vyhodnocení mitochondriální funkce byla využita metoda absorpční spektrofotometrie a výsledné naměřené hodnoty absorbancí byly zhodnoceny pomocí neparametrického Mann-Whitney U testu pro hladinu významnosti $\alpha = 0,05$.

Výsledky: Podařilo se nám odvodit z mateřské buněčné linie karcinomu močového měchýře BC44 dceřinou buněčnou linii BC44DoxoR, která vykazuje mnohočetnou lékovou rezistenci vůči všem cytostatikům používaným ve standardní systémové chemoterapii uroteliálního karcinomu (doxorubicin, metotrexát, vinblastin, cisplatina a gemcitabin).

Závěr: Nově ustanovená chemorezistentní nádorová buněčná linie BC44DoxoR představuje cenný modelový systém, jehož další molekulární analýza může přinést důležité nové poznatky pro pochopení terapeutické rezistence pokročilých nádorů močového měchýře.

KLÍČOVÁ SLOVA

Chemoterapie, mnohočetná léková rezistence, uroteliální karcinom.

SUMMARY

Kripnerová M, Dvořák P, Pešta M, Kuncová J, Vlas T, Leba M, Holubec L, Hatina J. Establishment and characterization of multidrug resistant cell line model of urothelial carcinoma.

Major statement: New chemoresistant urothelial bladder cancer cell line as an experimental model for studying the mechanisms of multidrug resistance in advanced bladder cancer.

Aim: The aim of the study was to establish and characterize a new multidrug resistant urothelial cancer cell line.

Materials and methods: The parental cancer cell line BC44 was previously established from the large exophytic and better differentiated papillary part of a progressive tumor (pT4 G3) of a female patient. The daughter cell line BC44DoxoR has been derived by prolonged culture in increasing doxorubicin concentrations. Morphological response of parental and daughter cells after application of the individual drugs (doxorubicin, methotrexate, vinblastine, cisplatin, and gemcitabine) has been followed by phase-contrast microscopy. Cell via-

bility has been determined using mitochondrial dehydrogenases assay and quantified by absorption spectrophotometry. Man-Whitney U Test (significance level $\alpha = 0.05$) has been applied for statistical evaluation.

Results: The derivative cell line BC44DoxoR exhibited chemoresistance to all cytostatics tested. To the best of our knowledge, this is the first report of such a multidrug resistant urothelial carcinoma cell line.

Conclusion: The new multidrug resistant urothelial bladder cancer cell line could provide important new insights into understanding the therapeutic resistance of advanced bladder cancer.

KEY WORDS

Chemotherapy, multidrug resistance, urothelial carcinoma.

.....

ÚVOD

Karcinom močového měchýře představuje v celosvětovém měřítku čtvrtý nejčastější nádor u mužů a sedmý u žen, s celosvětovou incidencí blížící se 430 000, mortalitou přesahující 165 000 a prevalencí přes jeden milion nemocných (1, 2). Jedná se o velmi heterogenní skupinu onemocnění; z histopatologického hlediska se rozlišují dvě velké skupiny nádorů, a to tzv. superficiální nádory, zpravidla papilárního typu (NMIBC – non-muscle-invasive bladder cancer; stadia pTa a pT1) a svalově invadující nádory (MIBC – muscle-invasive bladder cancer; stadia pT2–pT4); samostatnou skupinu mezi neinvadujícími nádory zaujímá karcinom *in situ* (CIS – carcinoma *in situ*, pTis), jež s sebou nese vysoké riziko další progresse. Jednotlivé typy uroteliálních karcinomů se liší nejen klinickým chováním, ale rovněž se vykazují velmi odlišnou biologii nádorové transformace (tzv. dual-track carcinogenesis) (3). Zatímco podstatou nádorové transformace je u povrchových nádorů komplexní deregulace buněčné proliferace, základní molekulární změnou u svalově invadujících nádorů je celková destabilizace ge-

nomu (4). Povrchové karcinomy jsou prognosticky poměrně příznivé, ovšem se značnou četností lokálních recidiv, nicméně pravděpodobnost další progresu se pohybuje jen v rozmezí 10–15 %. Svalově invadující nádory jsou prognosticky méně příznivé, přičemž průměrné pětileté přežití klesá úměrně pokročilosti onemocnění (pro pacienty s onemocněním pT2 se udává v rozmezí 40–65 %, v případě metastatického rozsevu nepřesahuje pětileté přežití zpravidla 5%) (5, 6).

Chemoterapie se v léčbě karcinomu močového měchýře uplatňuje dvojím způsobem. Intravezikální chemoterapie po transuretrální resekci povrchových karcinomů může signifikantně snížit riziko recidivy; nejčastěji se používá mitomycin C nebo epirubicin (7). Systémová chemoterapie se může uplatňovat jak adjuvantně, tak neoadjuvantně, popř. paliativně, opět v naprosté většině v podobě polychemoterapie. V adjuvanci a neoadjuvanci jsou dvě nejrozšířenější schémata M-VAC – metotrexát, vinblastin, doxorubicin – adriamycin a cisplatina a GC – gemcitabin a cisplatina (8), v paliativní léčbě se v první linii opět používá M-VAC nebo gemcitabin + cisplatina, při renální insuficienci gemcitabin + carboplatina, v druhé linii jsou možné monoterapie gemcitabinem nebo vinfluninem, popř. kombinace GC či gemcitabin – karboplatina, nebo cisplatina – cyklofosamid – doxorubicin. Objektivní klinická účinnost (response rate) zpravidla ovšem nepřesahuje 50 %, což implikuje častou existenci mechanismů primární chemorezistence. V rámci klinických studií jsou proto testována alternativní chemoterapeutická schémata, např. paktitaxel – doxorubicin (9) či paktitaxel – gemcitabin (10), jejich objektivní klinická účinnost je ovšem ještě daleko nižší.

Biologické mechanismy chemorezistence mohou zahrnovat širokou škálu procesů, od zvýšeného efluxu cytostatika po snížení proliferační aktivity nádoru (tzv. quiescence) až po narušení apoptotické kompetence (11). K objasnění možných biologických příčin chemorezistence lze s výhodou využít experimentální modely nádorových buněčných kultur (12). Naše recentní studie např. odhalila možný úplně nový mechanismus chemorezistence vůči doxorubicinu, a to na základě

permanentní aktivace mevalonátové syntetické dráhy (13). V současné práci přinášíme odvození nového modelu doxorubicinové chemorezistence uroteliálního karcinomu a jeho základní biologickou charakterizaci.

METODIKA

Základní buněčná kultivace

Buněčná linie uroteliálního karcinomu BC44 byla odvozena z papilárně diferencované části pokročilého karcinomu močového měchýře (pT4 G3) pacientky Urologické kliniky Univerzitní nemocnice v Düsseldorfu v Německu (14). Základní buněčná kultivace probíhala podle optimalizovaného protokolu (15) ve směsném médiu sestávajícím ze suplementovaných médií Epilife (Cascade Biologicals) a DMEM (high glucose + glutaMAX™ – Gibco) v poměru 1:1. Médium Epilife bylo suplementováno rekombinantním lidským epidermálním růstovým faktorem (0,5 ng/ml, Gibco), bovinním hypofyzárním extraktem (25 µg/ml, Gibco), nonesenciálními amikokyselinami (1%, Gibco), ITS suplementem (insulin – transferrin – sodium selenit; 1%, Gibco), glycinem (3 mM, Sigma) a směsí antibiotik penicilin (100 U/ml) a streptomycin (100 µg/ml) (Sigma). Médium DMEM bylo suplementováno teplem inaktivovaným fetálním bovinním sérem (10%, Sigma) a antibiotiky, stejně jako u média Epilife. Dceřiná buněčná linie BC44DoxoR byla odvozena kultivací BC44 buněk ve zvyšující se koncentraci doxorubicinu (počáteční koncentrace 100 nM, konečná koncentrace 400 nM) v časovém intervalu tří měsíců (Doxorubicin Teva 2mg/ml, Doxorubicinum hydrochloridum, Teva Pharmaceuticals ČR). Doxorubicin jakožto selekční cytostatikum byl zvolen zejména z důvodů dostupnosti a možného dalšího využití doxorubicin-responzivních reportérských genových konstruktů v procesu podrobnější analýzy mechanismů chemorezistence (13, 16).

Mikroskopická analýza chemorezistentního fenotypu

Mateřská buněčná linie BC44 a odvozená dceřiná buněčná linie BC44DoxoR byly kultivovány do sta-

dia 80% konfluence a cytostatika byla aplikována ve výsledných koncentracích odpovídajících 1 000x ředění u cisplatiny (Cisplatin Hospira 0,5 ml/ml, Cisplatinum, Hospira UK Limited) a metotrexátu (Metotrexate Hospira 25ml/ml, Metotrexatum, Hospira UK Limited) a 10 000x ředění u doxorubicinu (Doxorubicin Teva 2 mg/ml, Doxorubicinum hydrochloridum, Teva Pharmaceuticals ČR), gemcitabinu (Gemcirena 38 mg/ml, Gemcitabini hydrochloridum, Fresenius Kabi) a vinblastinu (Vinblastin Teva 1mg/ml, Vinblastini sulfas, Teva Pharmaceuticals ČR) (tabulka 1). Po kultivaci 96 h byly buněčné kultury fotograficky dokumentovány prostřednictvím zobrazovacího systému Olympus IX81 – CellR, jak bylo předešle popsáno (13).

Stanovení cytotoxicity *in vitro* pomocí hodnocení funkce mitochondrií (MTT)

Pro stanovení viability buněk v prostředí různých koncentrací cytostatik byl použit test funkce mitochondriálních dehydrogenáz. Na 96jamkovou destičku s rovným dnem (TPP, Switzerland) bylo nasazeno 7 000 buněk/jamku v celkovém objemu 200 µl média/jamku. Buňky byly kultivovány 24 h ve standardním CO₂ inkubátoru při 37°C s 95% vlhkostí a 5% saturací oxidem uhličitým (Sanyo, Japonsko). Po 24 hodinách bylo k buňkám přidáno 20 µl roztoku cytostatika (Doxorubicin, Metotrexát, Vinblastin, Cis Pt, a Gemcitabin) v sestupných koncentračních řadách (Stock a následné ředění vždy 10x, tabulka 1) a jamky byly opatrně propipetovány (tabulka 1). Ovlivněné buňky byly kultivovány 48 hodin s následným provedením MTT testu. Po 48 hodinách bylo k buňkám přidáno 20 µl žlutého

MTT roztoku (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide, Sigma) v koncentraci 5 mg soli/ml PBS a kultivační destička byla ponechána 2,5 h v inkubátoru při 37 °C přikrytá alobalem. Poté bylo médium s cytostatiky opatrně odsáto a vzniklé fialové krystaly byly rozpuštěny přidáním 200 µl rozpouštědla (DMSO:absolutní etanol – 1:1) a ponechány za mírného protřepávání v alobalu při laboratorní teplotě 30 minut. Ke kvantitativnímu vyhodnocení MTT testu jsme využili metodu absorpční spektrofotometrie (Tecan GENios, software X Fluor 4.51) při vlnové délce $\lambda=490$ nm. Jako pozadí sloužilo samotné rozpouštědlo a jako pozitivní kontrola a tedy 100% životaschopnost buněk byly brány jamky bez ovlivnění cytostatikem. Měření byla provedena minimálně v triplicátech. Pro vybrané koncentrace testovaných látek lze sestavit koncentrační závislost viability, kterou v logaritmickém měřítku reprezentuje sigmoidní křivka. Výsledné naměřené hodnoty absorbancí dvou souborů byly zhodnoceny pomocí neparametrického Mann-Whitney U testu pro hladinu významnosti $\alpha=0,05$. Tento pořadový test vyhodnotil statistickou významnost rozdílu mediánů dvou souborových hodnot, tedy hodnot absorbancí pro linii BC44 a linii BC44DoxoR.

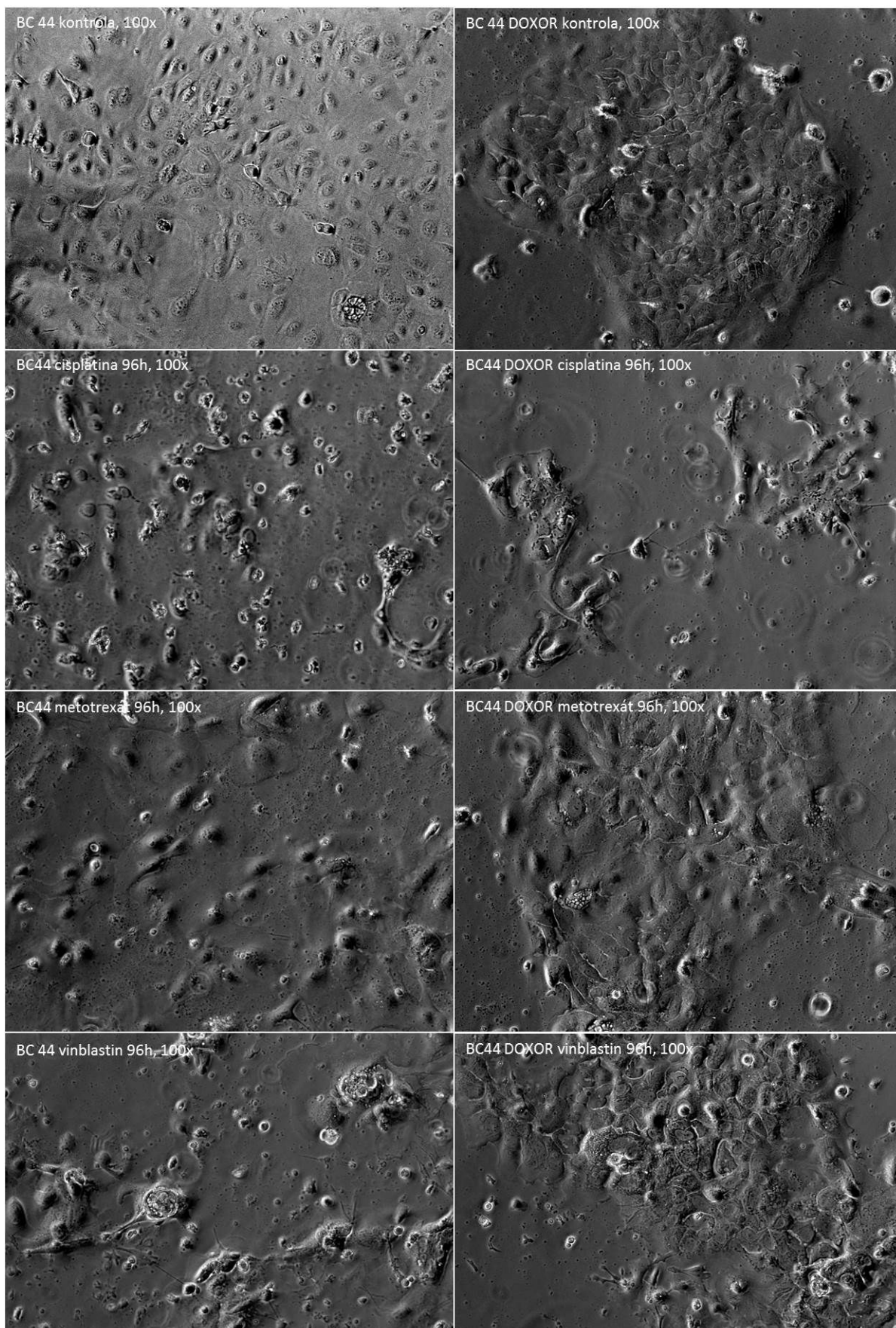
VÝSLEDKY

Podařilo se nám ustanovit dceřinou buněčnou linii BC44DoxoR za pomoci kultivace ve vzrůstající koncentraci doxorubicinu během několika měsíců. Tuto linii jsme podrobili sérii testů, kde jsme ověřovali její

Tab. 1. Výsledné koncentrace použitých cytostatik v jednotlivých ředěních použitých při analýze

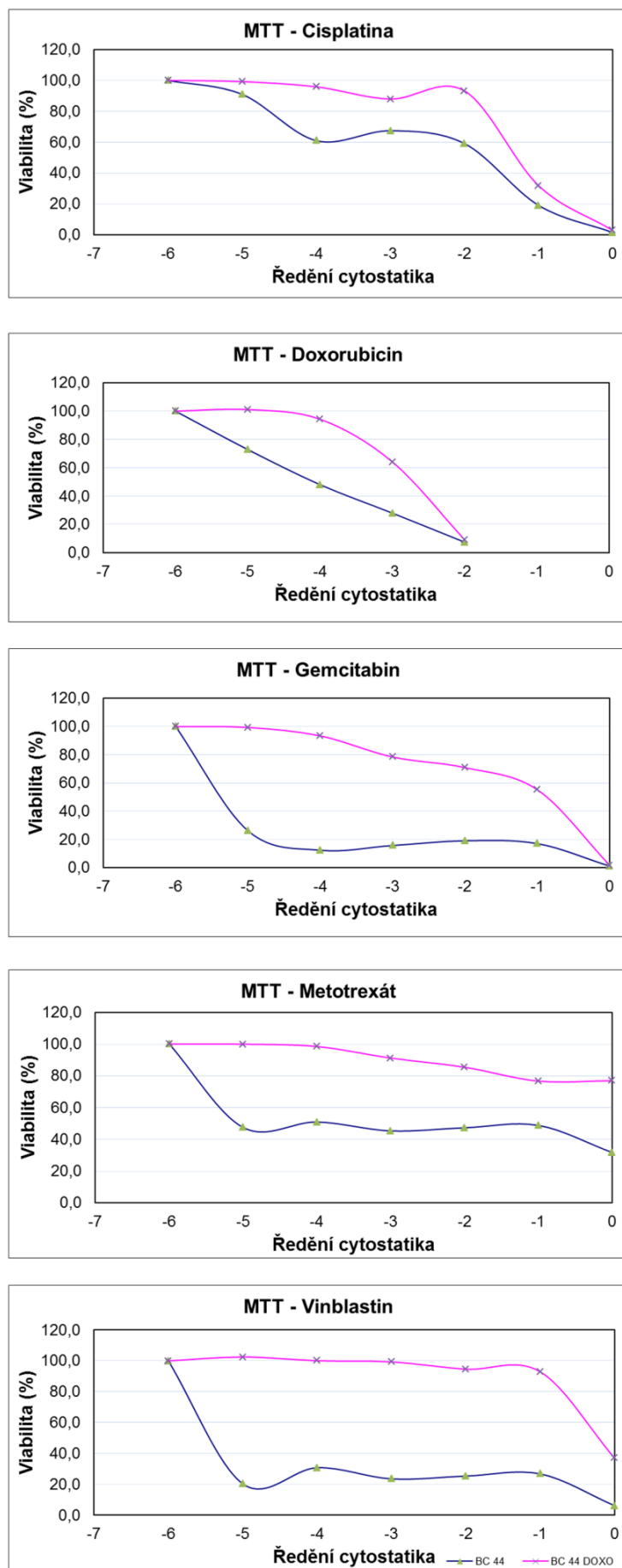
Table 1. Final concentrations of cytostatics at variable dilutions used

Cytostatikum	µg/ml							
	ředění							
	mg/ml	Stock	10x	100x	1000x	10000x	100000x	1000000x
Cisplatina	0,5	500	50	5	0,5	0,05	0,005	0,0005
Doxorubicin	2	2000	200	20	2	0,2	0,02	0,002
Gemcitabin	38	38000	3800	380	38	3,8	0,38	0,038
Metotrexát	25	25000	2500	250	25	2,5	0,25	0,025
Vinblastin	1	1000	100	10	1	0,1	0,01	0,001



Obr. 1. Mikroskopická analýza multirezistentního fenotypu BC44DoxoR buněk

Fig. 1. Microscopic analysis of multiresistant phenotype of BC44DoxoR cells



Obr. 2. Výsledky MTT testu mateřské linie BC44 a dceřiné rezistentní linie BC44DoxoR při aplikaci sestupné koncentrační řady jednotlivých cytostatik

Fig. 2. The results of the MTT assay for the parent line BC44 and the daughter resistant line BC44DoxoR after cytostatic applications in descending concentrations

potenciální rezistenci i na jiná cytostatika než je doxorubicin, která se běžně užívají při léčbě karcinomu močového měchýře. Veškeré tyto analýzy byly prováděny komparativně s mateřskou linií BC44. Prvotní mikroskopická analýza prokázala multirezistentí fenotyp BC44DoxoR buněk (obrázek 1) a tento náález se nám podařilo kvantitativně potvrdit testem mitochondriální funkce (obrázek 2). Výsledky kvantitativního MTT testu přesvědčivě prokazují, že hodnota IC 50 pro obě linie se signifikantně liší a dokazuje, že inhibiční koncentrace rezistentní linie je posunuta oproti původní linii BC 44 do mnohem nižšího ředění (obrázek 2, tabulka 2). Z výsledků vyplývá, že nejvyšší rezistenci vykazuje dceřiná buněčná linie BC44DoxoR ve vztahu k gemcitabinu, metotrexátu a vinblastinu, naopak u cisplatiny je relativní rezistence nejnižší. Výsledky rezistence vůči doxorubicinu je nutno rozebrat blíže, protože tato látka, chemicky dostupná jako injekční roztok hydrochloridu doxorubicinu, je již komerčně dodávaná jako barevný roztok s absorbancí ve viditelné oblasti přibližně při vlnové délce $\lambda=550$ nm. Test funkce mitochondrií (MTT) byl měřen při vlnové délce $\lambda=490$ nm a díky interkalační schopnosti doxorubicinu do DNA docházelo při nižších ředěních cytostatika k obarvení buněk a tudíž ke zkreslení výsledků, které pak nemohly být zahrnuty do statistiky, neboť při zpracování ukazovaly nesprávné výsledky. Při vyšších ředěních již barevnost původního zásobního roztoku nehrála roli a data se spolehlivě statisticky potvrdila.

DISKUZE

Hlavním problémem klinického použití protinádorové chemoterapie je vznik chemorezistence, zejména tzv. mnohočetné lékové rezistence. Samotná koncepce kombinační chemoterapie byla právě formulována s cílem co možná nejvíce minimalizovat vývoj terapeutické rezistence nádorů. Uvažovalo se tak, že přestože každé jednotlivé cytostatikum i u nejsenzitivnějších typů nádorů po často velmi dramatické klinické odpovědi nakonec vždy vede k selekci nádorových buněk, jejichž genetické a epigenetické změny vylučují klinickou účinnost daného cytostatika, použití chemoterapeutické kombinace různých cytostatik s různým mechanismem účinku by mělo tuto možnost dramaticky snižovat – klon buněk, jehož genom a regulace jednotlivých genů a proteinů zakládá rezistenci vůči jednomu cytostatiku, bude citlivý vůči jinému (17, 18). Bohužel klinická zkušenost ukazuje, že nádory jsou v konečném stádiu vývoje a progresu rezistentní současně vůči všem pro daný typ určených cytostatikům, a tudíž chemoterapeuticky neléčitelné.

Mnohočetná léková rezistence nádorů je definována jako fenotyp, kdy expozice určitému cytostatiku indukuje vznik rezistence nejen proti tomuto cytostatiku, ale rovněž proti strukturně a mechanismem účinku nepříbuzným cytostatikům, kterým daná populace nádorových buněk nebyla nikdy vystavena (19, 20). Tato kritéria naše dceřiná buněčná linie BC44DoxoR dokonale splňuje.

Tab. 2. Poměrové zvýšení životaschopnosti nově odvozené rezistentní linie BC44DoxoR proti mateřské linii BC 44 – stínovaná data jsou statisticky významná na hladině významnosti $\alpha=0,05$ (Mann-Whitney test)

Table 2. Fold increased viability of the new derived line 44BCDoxoR – shaded values are statistically significant ($\alpha=0,05$; Mann-Whitney test)

Ředění	Poměrové zvýšení viability BC 44 DOXO				
	Ciplatina	Doxorubicin	Gencitabin	Metotrexát	Vinblastin
Stock	1,9	Neměřeno	1,6	2,4	6,0
10x	1,7	Neměřeno	3,2	1,6	3,5
100x	1,6	1,2	3,7	1,8	3,7
1 000x	1,3	2,3	5,0	2,0	4,2
10 000x	1,6	2,0	7,5	1,9	3,3
100 000x	1,1	1,4	3,8	2,1	5,0

je. Navíc se podle veškerých dostupných literárních údajů jedná o první buněčnou linii karcinomu močového měchýře s fenotypem mnohočetné lékové rezistence, a navíc s chemorezistencí vůči všem standardně používaným chemoterapeutikům pro systémovou chemoterapii uroteliálního karcinomu.

Existuje několik biologických vysvětlení mechanismu mnohočetné lékové rezistence. Historicky první popsany a molekulárně biologicky vysvětlený mechanismus je založen na aktivitě efluxních pump tzv. ATP-binding cassette (ABC) – rodiny (21, 22). Jedná se o aktivní transportéry lokalizované v cytoplazmatické membráně (u epitelálních buněk v její apikální části), které jsou schopny za spotřeby ATP pumpovat z buňky řadu toxinů a xenobiotik, včetně protinádorových chemoterapeutik. Jedná se ovšem o velmi komplexní proteinovou rodinu, zahrnující nejméně 49 různých strukturně a funkčně homologních transportérů, členěnou na základě sekvenční homologie do 7 tříd – A až G (23). Klinický význam pro vývoj mnohočetné lékové rezistence nádorů byl ovšem prokázán jen pro několik z nich, především MDR-1 (P-glykoprotein, ABCB1), dále některé transportéry třídy C (tzv. multidrug resistance proteins – MRP1 – 9, což odpovídá ABCC1 – ABCC6 a ABCC10 – ABCC12), a tzv. breast cancer resistance protein (BCRP) neboli mitoxantnone resistance protein (MXR) neboli ABCG2. Tyto pumpy mají částečně překryvné, částečně specifické substrátové specifity. Navíc zatímco některá cytostatika mohou být transportována přímo (zejména ta, jejichž molekuly mají velké hydrofobní jádro, jako jsou antracykliny, vinca alkaloidy, taxany, aj.), pro jiné je nutná předchozí konjugace detoxifikačními enzymy 2. fáze – MRP2 (cMOAT – canalicular multispecific organic anion transporter = ABCC2) je takto schopen efluxu cisplatinu až po její konjugaci s glutathionem (24). Situace je o to složitější, že exprese některých ABC-pump může zprostředkovat rezistenci vůči jedné skupině cytostatik, a zároveň senzitivitu vůči jiné; P-glykoprotein (ABCB1) a multidrug resistance protein 1 (ABCC1) pravděpodobně zvyšují citlivost buněk vůči gemcitabinu (23). Vzhledem k tomu je velice obtížné najít jakékoli jednoduché vysvětlení fenotypu mnohočetné lékové rezistence u BC44DoxoR buněk

v rámci zvýšené exprese ABC – efluxních pump. Současná rezistence vůči “klasickým” substrátům (doxorubicin, vinblastin, metotrexát) a současně cisplatině a gemcitabinu by vyžadovala, jestliže by jejím základem měl být zvýšený eflux cytostatik, komplexní změny v expresi řady transportérů ABC – rodiny.

Dalším z možných mechanismů mnohočetné lékové rezistence je celkové snížení apoptotické kompetence, ať už v důsledku nadměrné exprese některého z mnoha inhibitorů apoptózy (Bcl-2, Bcl-XL, XIAP, aj.), tak naopak mutačním vyřazením apoptotických aktivátorů, zejména na signální dráze tumorového supresorového genu **p53** (19). Další z možných strategií obejít či oddálení buněčné smrti je tzv. autofágie, zejména její specifická varianta, tzv. mitofágie, při níž se buňky selektivně zbavují mitochondrií a celá iniciace vnitřní apoptotické dráhy je tak vyřazena (25). Je docela pravděpodobné, že některý z těchto mechanismů bude ve hře rovněž u BC44DoxoR buněk. V předešlé práci jsme prokázali, že mateřská nádorová buněčná linie BC44 neexprimuje funkční p53 protein (14). Tato okolnost mohla přispět ke vzniku chemorezistentního klonu, sama o sobě ovšem neposkytuje žádné vysvětlení mechanismu chemorezistence, neboť tato mutační změna je již přítomna v mateřské buněčné linii, která je chemosenzitivní.

Hlavním praktickým přínosem molekulární analýzy progresivních sérií nádorových buněčných linií založených na selekci dceřiných chemorezistentních buněčných linií je v přinášení vhodných kandidátů pro biomarkery chemorezistence či přímo cílové molekuly, jejichž terapeutická inhibice či jiná modifikace by mohla chemorezistenci zvrátit (12, 13). Naším cílem je dosáhnout podobné úrovně molekulární analýzy i pro nově odvozenou buněčnou linii s mnohočetnou lékovou rezistencí BC44DoxoR. Je však na tomto místě třeba zdůraznit, že veškeré klinické i experimentální případy chemorezistence, zejména mnohočetné lékové rezistence, které byly analyzovány dostatečně podrobně, odhalily multifaktoriální charakter tohoto fenotypu, jehož podstatou byla současná aktivita několika různých mechanismů chemorezistence (12). Je velmi pravděpodobné, že mnohočetná

léková rezistence u buněčné linie BC44DoxoR bude mít rovněž tento komplexní základ. Je ovšem na místě rovněž upozornit, že se jedná pouze o experimentální model multilékové rezistence urotheliálního karcinomu, a teprve jeho další, zejména molekulární, analýza ukáže, nakolik jsou mechanismy chemorezistence u BC44DoxoR buněk typické i pro klinické nádory, a tudíž i klinicky relevantní. V každém případě vzhledem k tomu, že se jedná podle veškerých dostupných literárních údajů o první popsany model mnohočetné lékové rezistence karcinomu močového měchýře, zaslouží si tento experimentální systém nepochybně další

podrobnou analýzu zaměřenou na molekulární mechanismy chemorezistence; v úvahu v tomto směru přichází zejména analýza diferencially exprimovaných genů, popř. proteinů, tedy techniky expresních čipů či proteomiky. I kdyby se zjištěné molekulární mechanismy daly aplikovat pouze na část chemorezistentních klinických nádorů, pro tuto část pacientů by mohly být získané poznatky velmi podstatné pro vypracování léčebných postupů pro zmírnění či překonání chemorezistentního fenotypu, a tím i odpovídající zlepšení léčebné odpovědi.

SEZNAM CITOVANÉ LITERATURY

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015 Mar; 65(2): 87–108.
2. Montie JE, Clark PE, Eisenberger MA. Bladder cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009 Jan; 7(1): 8–39.
3. Dinney CP, McConkey DJ, Millikan RE, et al. Focus on bladder cancer. *Cancer Cell* 2004 Aug; 6(2): 111–116.
4. Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nature Reviews Cancer* 2015; 15: 25–41.
5. Raghavan MD, Stein JP, Cote D, Jones JS. Bladder Cancer. In: Holland JF, Frei E eds. *Cancer Medicine*. 8. ed. Shelton: PMPH-USA; 2009: 1219–1227.
6. Soukup V, Pešl M. Karcinom močového měchýře. *Postgraduální medicína* 2001; 13(1): 42–47.
7. Dvořáček J, Babjuk M, et al. *Onkourologie*. 1. vyd., Praha: Galén; 2005.
8. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005 Jul; 23(21): 4602–4608.
9. Kaya AO, Coskun U, Ozkan M. Paclitaxel plus doxorubicin chemotherapy as second-line therapy in patients with advanced urothelial carcinoma pretreated with platinum plus gemcitabine chemotherapy. *Onkologie* 2012; 35(10): 576–580.
10. Albers P, Park SI, Niegisch G. Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short-term versus prolonged treatment [German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99]. *Ann Oncol* 2011 Feb; 22(2): 288–294.
11. Longley DB, Johnston PG. Molecular mechanisms of drug resistance. *J Pathol* 2005 Jan; 205(2): 275–292.
12. Kripnerová M, Hatina J. Buněčné modely chemorezistence urotheliálního karcinomu. *Ces Urol* 2015; 19(4).
13. Greife A, Tukova J, Steinhoff C, et al. Establishment and characterization of a bladder cancer cell line with enhanced doxorubicin resistance by mevalonate pathway activation. *Tumour Biol* 2015 May; 36(5): 3293–3300.
14. Koch A, Hatina J, Rieder H, et al. Discovery of TP53 splice variants in two novel papillary urothelial cancer cell lines. *Cell Oncol (Dordr)* 2012 Aug; 35(4): 243–257.
15. Seifert HH, Meyer A, Cronauer MV, et al. A new and reliable culture system for superficial low-grade urothelial carcinoma of the bladder. *World J Urol* 2007 Jun; 25(3): 297–302.

16. **Greco O, Powell TM, Marples B, Joiner MC, Scott SD.** Gene therapy vectors containing CArG elements from the Egr1 gene are activated by neutron irradiation, cisplatin and doxorubicin. *Cancer Gene Ther* 2005 Jul; 12(7): 655–62.
17. **Bruce ACH, Longo DL.** Longo eds. Clinical strategies for cancer treatment: The role of drugs. In: Bruce A. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy. Principles and Practice*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2011, 3–14.
18. **Pritchard JR, Lauffenburger DA, Hemann MT.** Understanding resistance to combination chemotherapy. *Drug Resist Updat* 2012 Oct; 15(5–6): 249–257.
19. **Moscow JA, Schneider E, Sikic BI, Morrow CS, Cowan KH.** Drug resistance and its clinical circumvention. In: Holland JF, Frei E, eds. *Cancer Medicine*. 8. ed. Shelton: PMPH-USA; 2010: 597–610.
20. **Baguley BC.** Multidrug resistance in cancer. In: Baguley BC. *Multi-Drug Resistance in Cancer. Methods in Molecular Biology* vol. 596, New York: Humana Press/Springer; 2010, 1–14.
21. **Persidis A.** Cancer multidrug resistance. *Nature Biotechnol* 1999 Jan; 17(1): 94–95.
22. **O'Connor R.** The pharmacology of cancer resistance. *Anticancer Res* 2007 May-Jun; 27(3A): 1267–1272.
23. **Mohelníková-Duchoňová B, Souček P.** Role membránových transportérů v chemorezistenci karcinomu pankreatu při terapii gemcitabinem. *Klin Onkol* 2010; 23(5): 306–310.
24. **Drayton RM, Catto JW.** Molecular mechanisms of cisplatin resistance in bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012 Feb; 12(2): 271–281.

RADIAČNÍ ZÁTĚŽ PACIENTŮ PODSTUPUJÍCÍCH PERKUTÁNNÍ NEFROLITOTRYPSI NA UROLOGICKÉM ODDĚLENÍ NEMOCNICE ČESKÉ BUDĚJOVICE

PATIENTS' RADIATION DOSES DURING PERCUTANEOUS
NEPHROLITHOTOMY FOR URINARY STONES IN THE UROLOGICAL
DEPARTMENT, ČESKÉ BUDĚJOVICE HOSPITAL

Pavel Tolinger¹, Aleš Petřík¹, Petr Berkovský²

¹Urologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.

²Onkologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.

Došlo: 9. 9. 2015

Přijato: 25. 11. 2015

Kontaktní adresa:

MUDr. Pavel Tolinger

Urologické oddělení

Nemocnice České Budějovice, a.s.

B. Němcové 585/54, 370 01 České Budějovice

e-mail: tolinger.pavel@seznam.cz

Střet zájmů: žádný

Prohlášení o podpoře:

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

SOUHRN

Tolinger P, Petřík A, Berkovský P. Radiační zátěž pacientů podstupujících perkutánní nefrolitotrypsi na urologickém oddělení nemocnice České Budějovice.

Cíl: Užívání radiologických metod patří neodmyslitelně k diagnostice a terapii urolitiázy. Zatím-

co radiační zátěž vyšetřovacích metod je obecně známá, našli jsme pouze malé množství článků, které se věnují problematice radiační zátěže spojené s terapií samotnou.

Cílem práce bylo stanovit efektivní dávku absorbovanou pacientem v průběhu vyšetření.

Materiál a metody: V retrospektivním souboru 250 pacientů ošetřených v období srpen 2011–únor 2015 perkutánní nefrolitotrypsi (PNL) na našem pracovišti jsme dohledali potřebné údaje a vypočítali povrchovou kermu pro pacienta a efektivní dávku absorbovanou v průběhu vyšetření.

Výsledky: V průběhu jednotlivých let se naměřené hodnoty statisticky významně nemění, v celém souboru při průměrném čase skiaskopie 214 s (rozmezí 2–750 s) nabývá průměrná povrchová kerma hodnot 89,5 mGy a absorbovaná dávka 3,52 mSv (rozmezí 0,04–13,2 mSv). Celková absorbovaná dávka za sekundu je $0,017 \pm 0,0035$ mSv/s.

Závěr: Zjištěné hodnoty nepřesahují stanovenou místní referenční úroveň. Z hlediska radiační hygieny průměrné výkony dosahují řádově dávky pro běžně užívané vyšetřovací metody (CT břicha

nativně, vylučovací urografie). Míra expozice operátora a personálu operačních sálů není nadlimitní s ohledem na radiační hygienické normy. Cílem každého urologa musí být snižování radiační zátěže na nejnížší možnou úroveň.

KLÍČOVÁ SLOVA

PNL, urolitiáza, radiační zátěž.

SUMMARY

Tolinger P, Petřík A, Berkovský P. Patients' Radiation Doses during Percutaneous Nephrolithotomy for Urinary Stones in the Urological Department, České Budějovice Hospital.

X-ray examinations are common in urological practice, especially in diagnosis and treatment of urinary stones. Although radiation doses of diagnostic methods are generally well known, only a few articles related to radiation doses during therapy have been published.

The aim of this work is to calculate radiation exposure, absorbed doses and dose rates of fluoroscopy during percutaneous nephrolithotomy (PNL).

In retrospective group of 250 patients who underwent PNL in our department from September 2011 to February 2015 we analyse data and calculate superficial air kerma and effective doses during surgery.

There are no statistically significant differences between single year data. Median fluoroscopy time was 214 seconds (range 2 to 750) with exposure of 89.5 mGy and effective dose 3.52mSv (range 0.04 to 13.2 mSv). The mean effective dose rate is 0.017 ± 0.0035 mSv per second.

Fluoroscopy is safe and we don't exceed local dose limit references. Patients are exposed to an average 3.16 mSv during PNL, similar to noncontrast CT or intravenous urogram. Although radiation exposure for surgeon and operating theatre staff doesn't exceed safe limits, urologists must be aware and decrease radiation exposure to as low as possible.

KEY WORDS

Percutaneous nephrolithotomy, urinary stones, radiation doses.

.....

ÚVOD

Rentgenové záření slouží medicíně neodmyslitelně již po více než celé století a tento vynález z roku 1895 zaznamenal mnoho pozdějších vylepšení a vývoj sofistikovaných přístrojů a vyšetření. S rozvojem jednotlivých vyšetřovacích postupů však zároveň vzniká i problematika radiační zátěže a jejích nežádoucích účinků na pacienta a v případě některých metod či peroperačního použití i radiační zátěže zdravotnického personálu. Nejinak je tomu i v diagnostice a terapii urolitiázy, kde je užití rentgenového záření časté nejen v části diagnostické, ale i při terapii samé, ať již skiaskopické zaměření při extrakorporální litotrypsi rázovou vlnou (ESWL), či v průběhu endoskopických metod. Je zjevné, že se metodám užívajícím ionizační záření nebude v nejbližší budoucnosti možné vyhnout, či je jinak nahradit, a proto je třeba znát užívané dávky a zefektivnit ochranu jak pacientů, tak personálu. Zatímco radiační expozice pacienta u běžně užívaných vyšetřovacích metod je obecně známá (tabulka 1) (5), našli jsme pouze malé množství publikací, zabývajících se radiační zátěží spojenou se skiaskopií v průběhu operačních zákroků (2, 3, 6).

Tab. 1. Radiační zátěž zobrazovacích vyšetření

Table 1. Radiation exposure of imaging modalities

Vyšetření	Radiační expozice mSv
Nefrogram	0,5–1
Vylučovací urografie	1,3–3,5
Nativní CT	4,5–5
Low dose CT	0,97–1,9
CT s kontrastní látkou	25–35

Záměrem této práce je posouzení retrospektivního souboru 250 pacientů ošetřených na urologickém oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s. operačním výkonem perkutánní nefrolitotrypie (PNL) právě se zaměřením na radiační zátěž tohoto výkonu pro pacienta.

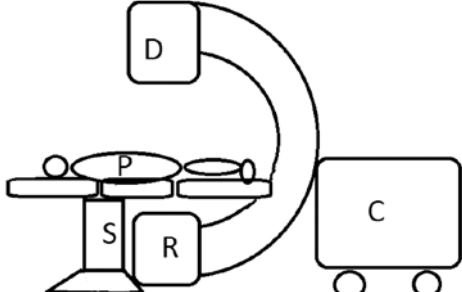
MATERIÁL A METODY

Z nemocničního informačního systému jsme retrospektivně vybrali soubor 302 pacientů, kteří podstoupili PNL v období srpen 2011–únor 2015. Z nich pouze u 250 byla dostupná potřebná anamnestická data, která jsme spárovali s údaji o provedeném skiaskopickém vyšetření, které povinně podle vyhlášky vede oddělení radiologické. Vycházeli jsme ze standardního uspořádání (tabulka 2) vyšetřovacího stolu, rentgenky a pacienta při PNL na našem pracovišti, užití stejného C ramene v módu skiaskopie 1/2 dose, operačního stolu, pronační poloha pacienta, 244 výkonů (97,6 %) bylo provedeno jedním operátérem.

Tab. 2. Schéma uspořádání C-ramene

Table 2. C-arm settings pattern

C	C-rameno EXPOSKOP Ziehm 8000
D	Detektor + zesilovač E5830 SDS3 23/15/10
P	Pacient v pronační poloze
R	Rentgenka DF-151-R 0,5/1,5–110–40, filtrace 4 mm Al
S	Operační stůl TRUMPF Jupiter



Pro stanovení standardních hodnot jsme použili data z oficiální zkoušky dlouhodobé stability (ZDS) C-ramene na fantomu pro potřeby SÚJB (Státní úřad pro jadernou bezpečnost) z ledna 2014. Jako základní hodnotu výpočtu jsme vybrali dopadající kerma (K_{iv}), tedy energii přímo předanou ionizujícím zářením vzduchu v místě vstupu do fantomu, potažmo pacienta udávanou v jednotce Gray (Gy). Z polohy pacienta vůči C ramenu a po započtení faktoru rozptylu, absorpčního koeficientu operačního stolu a konverzních faktorů pro jednotlivé tkáně, jsme pak vypočetli absorbovanou dávku pro pacienta (E) udávanou v jednotce Sievert (Sv).

Kde:

$$K_{iv} = K_{iZDS} * t_{exp} * \left(\frac{U_v}{U_{ZDS}} \right)^2 * \left(\frac{FSD_{ZDS}}{FSD_v} \right)^2 * B$$

K_{iv} = dopadající kerma (mGy)

K_{emZDS} = vstupní povrchový kermový příkon na povrchu fantomu při skiaskopii (mGy/s)

t_{exp} = celkový skiaskopický čas (s)

U_v = napětí na rentgence při vyšetření (kV)

U_{ZDS} = napětí na rentgence při ZDS (kV)

FSD_{ZDS} = vzdálenost fantomu při ZDS (cm)

FSD_v = vzdálenost pacienta při expozici (cm)

B = faktor rozptylu, použili jsme střední hodnoty 1,2

Index_{ZDS} vztažen k údajům ze zkoušky dlouhodobé stability, index_v vztažen k vyšetření.

Hodnoty t_{exp} a U_v ve vzorci jsou našimi proměnnými, z nichž jsme vypočítali dopadající kerma pro jednotlivá vyšetření. Problematickým se ukázalo stanovení FSD_v , protože byť je tato hodnota také proměnná, je zpětně těžko zjiitelná. Její hodnota je individuálně závislá na anteroposteriorní vzdálenosti ležícího pacienta a není jednoznačně závislá na váze ani body mass indexu, které jsme měli k dispozici. Zde jsme museli přistoupit k aproximaci a pro všechny pacienty jsme stanovili stejnou hodnotu povrchu stolu 50 cm od ohniska rentgenky. Posledním zvažovaným faktorem je absorpce záření operačním stolem K. Desku stolu lze v uspořádání s rentgenkou pod pacientem považovat za další clonu vloženou pod pacienta. Z technické dokumentace operačního stolu TRUMPF Jupiter se nepodařilo daný údaj dohledat. Tedy vycházeli jsme z dokumentace konstrukčně podobných operačních stolů, kde je absorpce udávána jako ekvivalent 0,75–1,5 mm Al. Pro výpočet jsme uvažovali hodnotu nejnižší a průměrné napětí na rentgence 74 kV, dopadající kerma jsme krátily koeficientem absorpce stolu **K = 0,96**. Vycházeli jsme ze vztahu (8):

$$I(x) = I_0 * e^{-\mu x}$$

Kde:

I_0 = dopadající svazek

I(x) = svazek zeslabený materiálem
x = tloušťka materiálu
 μ = koeficient zeslabení materiálu

Pro následný převod na efektivní dávku jsme vycházeli ze vztahu:

$$E = K_{iv} * F$$

Kde:

E = efektivní dávka (mSv)
K_{iv} = dopadající kerma (mGy)
F = konverzní faktor tkáně (mSv/mGy)

Konverzní faktor **F** je semiempirická tabelární hodnota převzatá z literatury (1), použili jsme hodnoty pro vyšetření břicha při známém stínění 4 mm Al a užitém průměrném napětí na rentgence 74 kV. Hodnota ozářené plochy, která je ke stanovení faktoru potřebná vychází pak ze známého stínění primárního svazku rentgenky, kdy průměr kruhového detektoru je 27 cm ve vzdálenosti 90 cm a pacient se nachází v průměrné vzdálenosti 50 cm od rentgenky. Primární svazek tak prochází pacientem v kruhovém poli o ploše 177 cm². Pro výpočet jsme tedy užili hodnotu konverzního faktoru pro efektivní dávku AP projekce břicha **F = 22,2*10⁻⁵ mSv/mGy cm² * 177 cm² = 0,039 mSv/mGy**. Pro stanovení orgánově specifické dávky pro kůži na vstupu je třeba hodnotu povrchové kermy násobit tkáňovým váhovým faktorem w_r , který pro kůži nabývá hodnoty 0,01 mSv/mGy.

Tab. 4. Tabulka výsledků

Table 4. Results table

	K _{iv} (mGy) (min-max)	E (mSv) (min-max)	K _{iv} za 1 s (mGy/s) ± SD	E za 1 s (mSv/s) ± SD
2011	85,5 (9,3–259,3)	3,36 (0,36–10,2)	0,425	0,017
2012	95,1 (9,9–330,4)	3,74 (0,39–12,98)	0,399	0,016
2013	93,5 (4,5–338,9)	3,68 (0,18–13,32)	0,410	0,016
2014	104,6 (23,5–291,6)	4,11 (0,92–11,46)	0,416	0,016
2015	68,9 (1–138,7)	2,72 (0,04–5,45)	0,458	0,018
Celkem	89,5 (1–338,9)	3,520 (0,04–13,32)	0,422 ± 0,09	0,017 ± 0,0035

VÝSLEDKY

V meziročním porovnání údajů nenacházíme statisticky významné rozdíly jak v délce skiaskopie, tak vypočtených hodnot radiační zátěže.

Kožní kryt pacienta přivracený k rentgence (v našem případě při pronační poloze ventrálně) je vystaven expozici 0,422±0,09 mGy/s, což při průměrném času skiaskopie 214 s (tabulka 3) představuje expozici K_{iv} = 89,5 mGy. Absorbovaná dávka pro vyšetřovanou oblast břicha při zvažovaném konverzním faktoru dosahuje hodnot E = 3,52 mSv (rozmezí 0,04–13,2 mSv). Vystavujeme tak pacienta dávce 0,017 ± 0,0035 mSv za každou vteřinu skiaskopie.

Tab. 3. Počet PNL, průměrný čas skiaskopie

Table 3. Number of PNL, Average fluoroscopy time

	počet výkonů	Průměrná expozice t _{exp} [s]
2011	20	197,8
2012	62	238,7
2013	86	227,5
2014	69	251,9
2015	13	155,8
Celkem	250	214,3 (2–750 s)

DISKUZE

Zjištěná povrchová kerma při skiaskopickém vyšetření v průběhu PNL (K_{iv}=0,42 mGy/s) nepřesahuje stanovenou místní diagnostickou referenční úroveň (MDRÚ = 0,42 mGy/s)

Hodnota průměrné efektivní dávky pro pacienta při PNL je 3,52 mSv a odpovídá tak téměř

průměrné hodnotě dávky nativního CT vyšetření, ovšem pouze v rozsahu vyšetřovaného pole.

Závažnou otázkou nadále zůstává absorbovaná dávka pro operátora a pro personál operačních sálů, kteří se nacházejí mimo primární svazek rentgenky. Sledovanému operátorovi v uvedeném období podle pravidelných povinných měsíčních kontrol osobních dozimetrů byla naměřena průměrná roční dávka 1,52 mSv (v rozmezí 1,46–1,64 mSv) a pro ostatní personál operačních sálů dávky nižší. Mimo primární svazek je tedy zatížení osob významně nižší. Řádné užívání osobních dozimetrů by přesto nemělo být opomíjeno.

Přes veškerou snahu o co nejpresnější výpočet jsme byli nuceni přistoupit k celé řadě ústupků a aproximací. Pro vyřazení C ramene z provozu navíc nebylo možné provedení nového kontrolního měření na fantomu. Nebrali jsme například v potaz použití sekundárních clon, které se standardně užívají ke stínění ozařovaného pole, dále odhlížíme od biometrických dat jednotlivých pacientů, pro zjednodušení výpočtu jsme pominuli sílu desky stolu. Výsledky je tedy nutno interpretovat spíše jako řádové hodnoty efektivních dávek pro pacienta v ozařovaném poli.

Do budoucna plánujeme zopakovat podobné měření jako prospektivní studii za standardních podmínek na novém C-rameni SIEMENS Cios Alpha, které je již vybaveno detektorem DAP a umožňuje tak měření absorbované dávky u každého jednotlivého pacienta v průběhu každého vyšetření. Zajímá nás zejména to, zda modernější vybavení s přímou digitalizací umožní zkrácení průměrného času skiaskopie a sníží radiační zátěž pacienta i personálu.

ZÁVĚR

Radiační zátěž, se kterou urolog pracuje v průběhu výkonů, není jistě zanedbatelná a snahou každého operátora musí být použití skiaskopie po nejkratší možný čas, a to i ve vlastním zájmu, například nahradou skiaskopie sonografickou kontrolou výkonu. Snahou operátora by měla být eliminace ozáření vlastních rukou primárním svazkem. Pro zkrácení času a lepší kooperaci s průběhem výkonu je vhodné spouštění skiaskopie přímo operátorem a ne laborantem. Samozřejmostí je přítomnost pouze nejnutnějšího personálu na operačním sále s adekvátní osobní ochranou a stíněním celého sálu.

LITERATURA

1. **Murphy MJ, et al.** The management of imaging dose during image-guided radiotherapy: Report of the AAPM Task Group 75. *Med. Phys.* 34, 404154061 (2007).
2. **Nechvíl K, Mynařík J, Doležel M, Minaříková I.** Odhad radiační zátěže pacientů ze zobrazovacích metod používaných při IGRT http://www.iaea.org/inis/collection/NCLCollectionStore/_Public/40/059/40059816.pdf
3. **Michael E, Lipkin, Agnes J, et al.** Determination of Patient Radiation Dose During Ureteroscopic Treatment of Urolithiasis Using a Validated Model. *The Journal of Urology* Published Online: January 19, 2012.
4. **Vyhláška Státního úřadu pro jadernou bezpečnost č. 307/2002 Sb.** O radiační ochraně + Přílohy v novelizovaném znění platném od 1. 12. 2012.
5. **Petřík A.** Diagnostika a terapie urolitiázy. *Urol. praxi*, 2011; 12(3): 173–179.
6. **Zöller G, Virsik-Köpp P, Vowinkel C.** Patient radiation exposure during ureteroscopic stone extraction. *Der Urologe. Ausg. A* 2013, 52(1): 60–64.
7. **EAU Guidelines 2015.** [http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(15\)00699-5/abstract/eau-guidelines-on-diagnosis-and-conservative-management-of-urolithiasis](http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(15)00699-5/abstract/eau-guidelines-on-diagnosis-and-conservative-management-of-urolithiasis)
8. **Bushberg JT, et al.** *The Essential Physics of Medical Imaging*, ISBN-13: 978-0-683-30118-2, ISBN-10: 0-683-30118-2.

SEDMILETÉ ZKUŠENOSTI S APLIKACÍ RÁZOVÝCH VLN U MUŽŮ S INDURATIO PENIS PLASTICA (IPP)

SEVEN YEARS EXPERIENCES WITH APPLICATION OF SHOCK WAVES TO MEN
WITH PEYRONIE'S DISEASE

Pavel Drlík, Jiří Kočárek

Urologické oddělení ÚVN Praha VoFN Praha

Došlo: 1. 7. 2015

Přijato: 20. 10. 2015

Kontaktní adresa:

MUDr. Pavel Drlík

Urologické oddělení ÚVN Praha, VoFN Praha

U vojenské nemocnice 1200, 162 09 Praha 6

e-mail: pavel.drlík@uvn.cz

Střet zájmů: žádný

Prohlášení o podpoře:

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

SOUHRN

Drlík P, Kočárek J. Sedmileté zkušenosti s aplikací rázových vln u mužů s induratio penis plastica (IPP).

Hlavní stanovisko práce: Retrospektivní hodnocení výsledků aplikace rázové vlny u 81 pacientů s induratio penis plastica (Mb. Peyronie) po předchozí neúspěšné konzervativní terapii na elektrohydraulickém litotryptoru MEDILIT 7.

Cíl: Cílem naší práce je retrospektivní zhodnocení skupiny 81 mužů s induratio penis plastica před a po aplikaci rázových vln do oblasti fibrózních plátů.

Soubor pacientů a metoda: U skupiny 81 mužů s průměrným věkem 57,6 roku (33–75 let) s IPP jsme aplikovali rázové vlny do oblasti fibrózních plátů. Všichni pacienti podstoupili předchozí neúspěšnou konzervativní terapii. Délka onemocnění byla průměrně 21,4 měsíce (12–37 měsíců). Kritériem k zařazení do souboru bylo onemocnění trvající minimálně 12 měsíců. U všech pacientů se plát nacházel na dorzu penisu v oblasti kořene a deformoval penis. Všichni muži pociťovali subjektivní obtíže při sexuálním styku. Tyto obtíže jsme hodnotili IIEF-5 dotazníkem, který dosahoval před výkonem průměrně 11,7 bodu (3–17 bodů). Velikost plátu byla průměrně 12,5 mm (8–30 mm) dorzální angulace při erekcí průměrně 55 stupňů (20–90 stupňů). Rázové vlny jsme aplikovali ve třech dobách. Rázové vlny jsme generovali na elektrohydraulickém litotryptoru MEDILIT 7.

Výsledky: Ze sledovaného souboru 81 pacientů došlo ke zlepšení u 56 mužů. Deviace penisu při erekcí se u nich průměrně zmenšila o 66 % a velikost plátu o 28,2 %. Skóre v dotazníku IIEF-5 vzrostlo o 67 %. Všichni zlepšení pacienti dosáhli uspokojivého sexuálního styku. Vážné komplikace jsme nezaznamenali.

Závěr: Podle našich sedmiletých zkušeností se jedná o konzervativní, bezpečnou metodu, která u části pacientů, kteří podstoupili předchozí

neúspěšnou konzervativní terapii, může zlepšit sexuální život. Jako prognostický faktor úspěchu léčby v našem souboru se zdá být věk pacienta.

KLÍČOVÁ SLOVA

Induratio penis plastica, rázová vlna, dorzální angulace, velikost plátu, IIEF-5 dotazník.

SUMMARY

Drlík P, Kočárek J. Sedmileté zkušenosti s aplikací rázových vln u mužů s induratio penis plastica (IPP).

Retrospective evaluation of shock wave therapy (ESWT) results in 81 patients with Peyronie's disease after unsuccessful conservative treatment. ESWT was performed using electrohydraulic lithotripter MEDILIT 7.

Aim: Authors retrospectively evaluate results of extracorporeal shock waves therapy (ESWT) in 81 patients with Peyronie's disease after unsuccessful conservative treatment.

Methods: In a group of 81 men with an average age of 57.6 years (33–75 years) with induratio penis plastica (Peyronie's disease) we applied shock waves into the fibrous sheets. All patients had failed conservative treatment. The length of illness was an average of 21.4 months (12–37 months). The criteria for inclusion in the group were disease lasting at least 12 months. All patients had plaque on the dorsum of the penis root and a deformed penis. All men felt subjective symptoms during sexual intercourse. These difficulties were evaluated using the IIEF-5 questionnaire, which scored an average 11.7 points (3–17 points) prior to treatment. The size of the plaque was approximately 12.5 mm (12–37 mm), dorsal angulation during erection averaged 55 degrees (20–90 degrees). Shock waves were applied in three sessions. ESWT was performed using the electrohydraulic lithotripter MEDILIT 7.

Results: From the group of 81 patients an improvement was observed in 56 men. Deviation during erection improved by an average of 66%. The size of plaque was reduced by 28.2%. IIEF-5 questionnaire score increased by 67%. All patients had satisfactory improvement of sexual intercourse. We recorded no serious complications.

Conclusion: According to our seven year experience this is a safe, non-invasive method which can improve the sexual life of a proportion of patients who had previously failed conservative therapy. As a prognostic factor for treatment success in our group seems to be the age of the patient.

KEY WORDS

Peyronie's disease, shockwave, dorsal angulation, plaque size, IIEF-5 questionnaire.

.....

ÚVOD

Induratio penis plastica byla popsána 1561 Fallopiem a Vesaliem jako fibrózní kavernozitida. Tímto onemocněním se také důkladněji zabýval osobní lékař francouzského krále Ludvíka XIV. Francois de la Peyronie, který zpracoval studii o plastické induraci penisu a doporučil terapeutické postupy v léčbě tohoto onemocnění (1743) (1). Od té doby se používá výraz induratio penis plastica neboli morbus Peyronie. V minulosti se léčbou této deformace zabývala řada lékařů a vzdělavců (boloňský biskup Theodorik – 13. století). Starší autoři považovali induratio penis plastica za vzácné onemocnění s velkou tendencí regrese, ale nejnovější studie zaznamenávají pouze výjimečně spontánní vymizení. Prevalence v posledních desetiletích stoupá. Dnes se pohybuje v rozmezí 6–10 % (1). IPP je onemocnění, které lokálně postihuje tunica albuginea, nejčastěji na dorzu a boku kavernózních těles. Etiologie této choroby není zcela objasněna. Nejnověji se uvažuje o opakovaném mikrovaskulárním poranění a traumatu a autoimunitních onemocněních vazivové tkáně (analogie Dupuytrenovy kontraktury) (2, 3). Onemocnění se manifestuje několika způsoby. Někteří pacienti udávají náhlý vznik deviace penisu, aniž by kdykoliv předtím pociťovali bolestivou erekci, ale u většiny se objevuje nejprve bolestivá erekce, která je po několika měsících provázena zakřivením pyje. Bolestivá erekce v 90 % sama odezní. Většina pacientů si stěžuje na zkrácení penisu. Z akutní fáze

IPP přechází do klidového stadia, které je charakterizováno trvalou přítomností deformace. Deformace je vyjádřena zakřivením a zkrácením penisu. Vznik tuhé jizvy (plátu) může mít za následek vznik erektilních dysfunkcí. U více než 50 % mužů dochází k potížím při erekci (obrázek 1), a tím k obtížím při pohlavním styku, což negativně ovlivňuje kvalitu života nejen postižených mužů, ale i jejich partnerek. Terapii dělíme na konzervativní a chirurgickou. Konzervativní terapie zahrnuje perorální podávání vitaminu E, kolchicinu, L-argininu, injekční aplikaci steroidů, kolagenázy, verapamilu nebo interferonu přímo do plaku. Mezi konzervativní postupy se řadí i aplikace ultrazvuku nebo rázové vlny (ESWT) do plátu (4). Chirurgické řešení je doporučováno po selhání konzervativní terapie (operace dle Nesbita 1965, dle Yaschii 1993) (5). ESWT je nechirurgická léčebná modalita, která je v současnosti využívána po celém světě (převážně v Německu, Itálii, Švýcarsku) (6, 7). Mechanismus účinku extrakorporální terapie rázovými vlnami není zcela zřejmý. Devine (4) vyslovil hypotézu tří mechanismů, které se podílejí na efektu ESWT. Jsou to zánětlivá odpověď s nárůstem makrofágové aktivity v místě aplikace rázových vln, zlepšení prokrvení plátu a kontralaterální jizvení tunica albuginea. Vývoj onemocnění před a po léčbě rázovými vlnami lze studovat i na matematickém výpočtovém modelu se zahrnutím známých skutečností velikosti plátu a úhlu deviace (17). Řada prací popisuje zlepšení erektilních funkcí, zmenšení plátů a zmenšení angulace deformity při erekci, a tím zlepšení kvality života (11, 12, 13, 16). Jiné práce však prokázali pouze efekt na bolest, ale zlepšení erekce a zlepšení angulace nepotvrdili (15, 18). Výkon je minimálně bolestivý a dobře tolerován. Cílem naší práce je retrospektivní zhodnocení skupiny mužů s induratio penis plastica před a po aplikaci rázových vln do oblasti fibrózních plátů po předchozí neúspěšné konzervativní terapii na elektrohydraulickém litotryptoru MEDILIT 7.

PACIENTI A METODIKA

Na Urologickém oddělení Ústřední vojenské nemocnice v Praze jsme od března 2007 do května



Obr. 1. Dorzální angulace penisu před výkonem
Fig. 1. Dorsal curvature of penis before treatment



Obr. 2. Stav po výkonu (třetí měsíc od ESWT)
Fig. 2. State after treatment (three months post ESWT)



Obr. 3. Poloha pacienta při ESWT
Fig. 3. Position during treatment

2014 aplikovali rázové vlny do oblasti fibrózního plátu na dorzu penisu u skupiny mužů s IPP. Léčbu jsme prováděli v pozici obkročmo (obrázek 3) nebo na břiše, kdy pacient položil penis na vrchol naplněného vaku do oblasti ohniska jiskřiště. K zaměření plátu jsme používali rtg zařízení, ale nejdůležitější byla vlastní spolupráce pacienta při úpravě polohy penisu do ohniska během celého výkonu. Do našeho sledovaného souboru jsme zařadili 81 mužů, jejich průměrný věk byl 57,6 roku (33–75 let). Všichni pacienti podstoupili předchozí konzervativní terapii, která byla neúspěšná, přetrvávala angulace penisu při erekci a obtíže při sexuálním styku. U pěti pacientů byla již před vznikem IPP diagnostikovaná a léčená Dupuytrenova kontraktura.

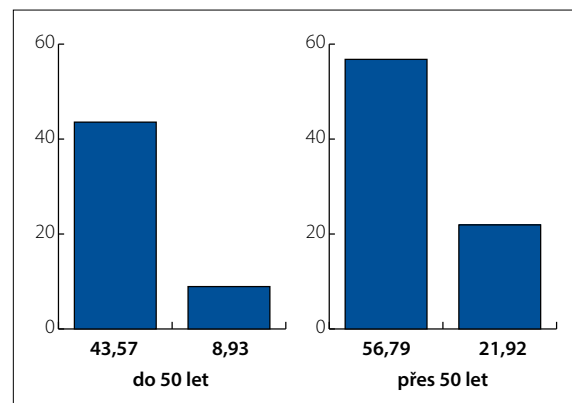
Kritériem zařazení do souboru bylo onemocnění trvající minimálně 12 měsíců. Vyřazujícím kritériem byla nekorigovaná koagulopatie. Pacienti užívající antiagregancia vynechali léky pět dní před výkonem a warfarinizovaní nemocní byli převedeni na nízkomolekulární heparin. Průměrná délka trvání onemocnění byla 21,4 měsíce (12–37 měsíců). Deformace penisu při erekci byla u všech pacientů bezbolestná a vždy způsobovala obtíže při sexuálním styku, čímž u těchto mužů prohlubovala sexuální dysfunkce (obrázek 1). Jizevnatý plát se nacházel na dorzu penisu u kořene. Velikost plátu jsme měřili sonograficky lineární sondou na přístroji BK Medical Hawk vždy před léčbou a tři měsíce po jejím ukončení. Všechna měření prováděl jeden lékař, aby byly výsledky měření co nejméně limitovány, protože jsme si vědomi, že dle EAU guidelines je měření plátu zatíženo nepřesností a je závislé od vyšetřujícího. Jednalo se vždy o největší naměřený rozměr v podélné ose penisu. Průměrná velikost plátu před výkonem byla 12,5 mm (8–30 mm). Dorzální angulaci si měřil ve všech případech pacient sám doma úhломěrem a při kontrole nám výsledky měření předal. Jsme si opět vědomi, že toto vlastní měření může limitovat naši studii. Měření prováděl před aplikací rázových vln a tři měsíce po ukončení terapie. Průměrná dorzální deviace před zahájením léčby byla 55 stupňů (20–90 stupňů). Hodnocení kvality života jsme získávali z dotazníku erektilních funkcí IIEF-5, který pacient vyplnil před léčbou a tři měsíce po ukončení léčby. Průměrné bodo-

vé skóre v dotazníku IIEF-5 před léčbou bylo 11,7 bodu (3–17 bodů). Měření délky penisu při erekci, stanovení EHS škály, která hodnotí rigiditu erekce jsme neprováděli u všech pacientů, proto jejich hodnocení není součástí naší práce. Rázové vlny jsme aplikovali na elektrohydraulickém litotryptoru MEDILIT 7 (výrobce MEDIPO Brno) ve třech dobách. Při každém sezení jsme aplikovali 3 200 rázů. Průměrná celková energie na jednoho pacienta v rámci léčby byla 47 889 J. Kritériem úspěšnosti aplikace rázových vln bylo především zlepšení subjektivních obtíží, které byly hodnoceny dotazníkem IIEF-5, a to minimálně o 50 % a zmenšení angulace penisu při erekci minimálně o deset stupňů. Změna velikosti plátu nebyla hlavním kritériem úspěšnosti. Pacientům, kteří byli bez efektu, byla doporučena jiná konzervativní nebo chirurgická terapie. Sledování komorbidit, které mohou mít vliv na vznik IPP, není součástí této práce.

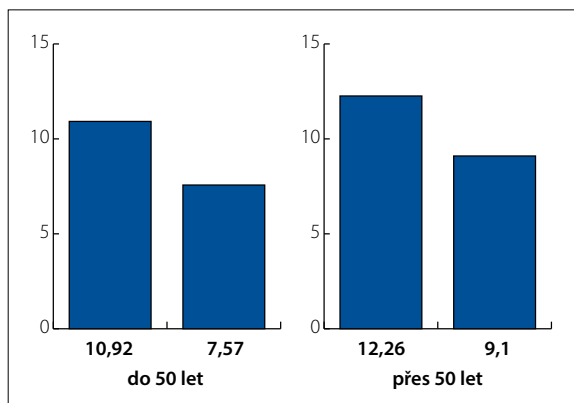
VÝSLEDKY

Aplikace rázových vln byla u všech pacientů téměř bezbolestná, bez nutnosti podání analgetik během výkonu. Maximální stupeň bolestivosti při hodnocení VAS (vizuální analogové skóre) byl dva.

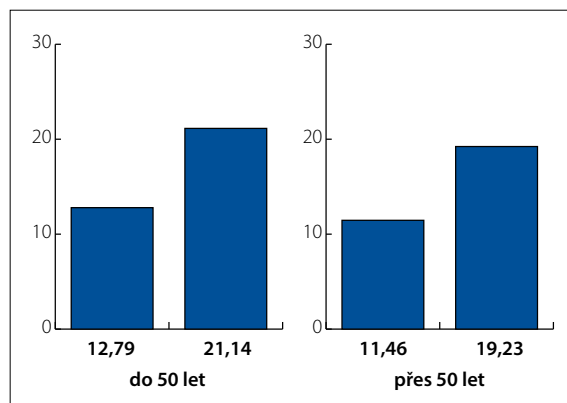
V námi sledované skupině 81 pacientů došlo ke zlepšení u 56. U všech zlepšených došlo ke zmenšení úhlu zakřivení při erekci, ke zmenšení velikosti plátu a ke zlepšení skóre při hodnocení



Graf 1. Redukce zakřivení u úspěšných pacientů
Graph 1. Reduction of curvature in successfully treated patients



Graf 2. Redukce velikosti plaku u úspěšných pacientů
Graph 2. Reduction in plaque size in successfully treated patients



Graf 3. Zlepšení kvality erektilních funkcí u úspěšných pacientů
Graph 3. Improvement the quality of erectile function in successfully treated patients

kvality erektilních funkcí (obrázek 2). Jednalo se o 69 % nemocných, u kterých došlo ke zlepšení objektivního a subjektivního stavu (tabulka 1).

Angulace penisu při erekci se u skupiny zlepšených pacientů zmenšil průměrně o 66 % na 17,94 stupně, velikost plátu se zmenšila průměrně o 28,2 % na 8,71 mm. Skóre v dotazníku IIEF-5 vzrostlo průměrně o 67 % na 19,8 bodu. Všichni pacienti, u kterých došlo ke zlepšení, byli schopni uspokojivého pohlavního styku. U 25 pacientů byl stav po léčbě téměř beze změny. U této skupiny došlo ke zmenšení zakřivení pouze o 6,5 % na 55,08 stupně, velikost plátu se zmenšila průměrně o 1,5 % a skóre IIEF-5 se zlepšilo průměrně o 11,3 % na 11,8 bodu. Všechny aplikace proběhly bez komplikací. Pouze u osmi pacientů se vyskytly drobné podkožní petechie, které odezněly během týdne. U dvou mužů jsme zaznamenali uretroragie trvající jeden den. Tyto pacienty jsme na tři dny zajistili podáváním cotrimoxazolu v dávce 960 mg dvakrát denně

p.o. U nemocných, kde jsme objektivní zlepšení nezaznamenali, přetrvávaly i nadále subjektivní stesky. Hodnotili jsme i věkový průměr u zlepšených a nezlepšených mužů. Průměrný věk celého souboru byl 57,6 roku. Průměrný věk zlepšených mužů byl 56,9 roku a nezlepšených 59,2. Skupinu úspěšných pacientů jsme rozdělili na muže do 50 let a nad 50 let. Zde jsme našli rozdíly ve prospěch mladších mužů. Největší rozdíl byl ve zmenšení angulace penisu při erekci. U mužů do 50 let bylo zlepšení o 80 %, kdežto u mužů nad 50 let pouze 61,5 % (graf 1). Též zlepšení erektilních funkcí bylo u mladších mužů výraznější (graf 3). Rozdíl ve změně velikosti plátu byl minimální (graf 2). Statistické zhodnocení úspěšnosti je prezentováno v tabulce 2. Zhodnocení rozdílu hladiny významnosti 0,05 pro jednotlivé sledované parametry je v tabulce 3. V námi sledovaném souboru došlo u šesti zlepšených pacientů k recidivě onemocnění na jiném

Tab. 1. Výsledky aplikace rázových vln

Table 1. Results of the application of shock waves

	Průměrné hodnoty			
	Před výkonem	Po výkonu	Rozdíl	Redukce/zlepšení o %
zakřivení u úspěšných (stupně)	52,86	17,94	34,92	66,06
zakřivení u neúspěšných (stupně)	59,71	55,08	4,63	7,75
velikost plaku u úspěšných (mm)	11,98	8,71 mm	3,37 mm	27,3
velikost plaku u neúspěšných (mm)	13,92	13,70	0,22	1,6
kvalita sex. funkce u úspěšných (skóre)	11,84	19,79	7,95	67,15
kvalita sex. funkce u neúspěšných (skóre)	11,46	11,75	0,29	2,53

Tab. 2. Statistické zpracování výsledků dle věku 50 let

Table 2. Statistic results for age 50ys

	věk do 50	věk nad 50
počet zkoumaných	14	39
angulace před ESWT		
průměr	43,57	56,79
směrodatná odchylka	20,57	18,31
variační koeficient	0,47	0,32
angulace po ESWT		
průměr	8,93	21,92
směrodatná odchylka	7,36	14,03
variační koeficient	0,82	0,64
vel. plátu před ESWT		
průměr	10,93	12,26
směrodatná odchylka	4,15	3,13
variační koeficient	0,38	0,26
vel. plátu po ESWT		
průměr	7,57	9,10
směrodatná odchylka	3,29	2,52
variační koeficient	0,43	0,28
erekt. funkce před ESWT		
průměr	12,79	11,46
směrodatná odchylka	2,45	2,37
variační koeficient	0,19	0,21
erekt. funkce po ESWT		
průměr	21,14	19,23
směrodatná odchylka	2,70	1,89
variační koeficient	0,13	0,10

místě tunica albuginea. Všichni se rozhodli opakovaně podstoupit aplikaci rázových vln. Hodnocení těchto recidiv není součástí naší prezentace.

ZÁVĚR

Podle našich sedmiletých zkušeností, které vycházejí z předchozích tříletých zkušeností, se jedná o bezpečnou konzervativní terapii s minimálním počtem komplikací. Pouze u 10 % pacientů jsme zaznamenali nevýznamné petechie v místě přiložení vaku k penisu. U dvou nemocných jsme se setkali s větším dyskomfortem ve smyslu jednodenní uretroragie. Tato metoda zlepšila u významné skupiny pacientů, kteří podstoupili předchozí neúspěšnou několikaměsíční kombinovanou terapii, sexuální život a nemuseli podstoupit další léčbu. U nemocných, kde došlo ke zlepšení efektu jsme v našem souboru nenalezli opětovné zhoršení během kontrol. U 6,5 % zlepšených pacientů však došlo k novotvorbě plátu na jiném než námi ošetřovaném místě.

DISKUZE

Konzervativní léčba IPP zahrnuje široké spektrum metod a postupů. Její dominance je především

Tab. 3. Zhodnocení hladiny významnosti k veličině 0,05 u jednotlivých sledovaných parametrů

Table 3. Statistic results for age 50ys

parametr	věk	zkoumaných	průměr	směrodatná odchylka	rozdíl pro hladinu významnosti 0,05
angulace	do 50	14	43,57	20,566	nevýznamný
před	nad 50	39	56,79	18,310	
angulace	do 50	14	8,93	7,363	nevýznamný
po	nad 50	39	21,92	14,034	
vel. plaku	do 50	14	10,93	4,148	nevýznamný
před	nad 50	39	12,26	3,127	
vel. plaku	do 50	14	7,57	3,289	nevýznamný
po	nad 50	39	9,10	2,520	
IIEF-5	do 50	14	12,79	2,455	nevýznamný
před	nad 50	39	11,46	2,373	
IIEF-5	do 50	14	21,14	2,695	nevýznamný
po	nad 50	39	19,23	1,887	

v prvních 12–18 měsících. Zaměřuje se především na odstranění bolestivosti při erekci, potlačení zánětlivých změn v tunica albuginea, zmenšení rigidity plátu, a tím i deformace penisu při erekci. Při neúspěchu jsou indikovány u vybraných pacientů rekonstrukční korekční výkony. Žádná z těchto modalit neumí onemocnění zcela vyléčit. Námi aplikovaná léčba rázovými je využívána v urologii při terapii močových konkrementů. Ve fyzioterapii a ortopedii se využívá při léčení kalcifikačních a nekalcifikačních onemocnění, jako jsou plantární fascitida, tenisový nebo golfový loket, patní ostruha a humeroskapulární periartritida. Nadějný výsledek a efekt v léčbě onemocnění měkkých tkání napomohly zařadit terapii rázovými vlnami mezi léčebné modalit IPP. V řadě studií, které se problematikou léčby IPP rázovými vlnami zabývají, se hodnotí především objektivní parametry efektu terapie, a to velikost plátu a úhel zakřivení. Mezi subjektivní parametry hodnocení jsou pak řazeny penilní bolest a sexuální dysfunkce. Sriragam a spol. (11) hodnotili ve své práci skupinu 38 pacientů s IPP. Během léčby aplikovali 3 000 rázů a doba sledování byla průměrně 44 měsíců. U 46 % nemocných došlo ke zmenšení úhlu deviace průměrně o 33 stupňů. Čtvrtina pacientů po neúspěšné ESWT byla poté indikována k chirurgickému výkonu. Skolarikos a spol. (12) hodnotili ve své studii 40 nemocných. U této skupiny aplikovali při jednom sezení 3 000 rázů. Aplikaci rázových vln prováděli ve 2–3 sezeních a doba sledování byla 12 měsíců. U 62,5 % nemocných zaznamenali zlepšení deviace penisu průměrně o 35 stupňů, velikost plátu se nezměnila. Lebre et al. (13) zhodnotili skupinu 45 mužů, kterým aplikovali v jednom sezení 3 000 rázů. U 54 % pacientů našli zlepšení angulace při erekci, průměrné zlepšení bylo o 31 stupňů a u 50 % mužů byl plát vyhlazenější. Poulakis a spol. (14) při hodnocení pacientů po ESWT, které sledovali průměrně

32 měsíců, našli u 40 % mužů zlepšení angulace penisu průměrně o 11 stupňů, změna velikost plátu nebyla zaznamenána. Na druhou stranu Palmieri a spol. (15), kteří hodnotili 50 nemocných po aplikaci rázových vln a porovnávali je s placebo skupinou, nenalezli u žádného pacienta zlepšení deviace penisu a zmenšení velikosti plátu. Zlepšení našli u hodnocení bolesti při erekci a v porovnávání dotazníků kvality života. Hauck a spol. (8), kteří hodnotili metaanalýzou 17 publikovaných studií, ve svém sdělení podtrhli zlepšující efekt na bolest při erekci a zlepšení kvality života. Efekt na zmenšení deviace a velikosti plátu hodnotili jako problematický. Některé práce tento účinek potvrdily, jiné naopak ne. Při porovnání našich výsledků s výsledky publikovanými v zahraniční literatuře jsme zaznamenali srovnatelné závěry, tj. zlepšení sexuálních funkcí, zmenšení deformity penisu a zmenšení fibrózních plátů (7, 9). V našem souboru pacientů jsme se zaměřili i na hodnocení průměrného věku pacientů úspěšných i neúspěšných. V práci, kterou jsme před lety publikovali, jsme nenalezli žádnou závislost úspěšnosti na věku (16). Hodnotili jsme pouze prvních 18 pacientů. Nyní si myslíme, že lze o této závislosti uvažovat, protože zlepšení velikosti angulace penisu při erekci bylo u mužů pod 50 let výraznější. Rozdíl ve změně velikosti plátu byl minimální. Myslíme si, že samotná změna velikosti plátu není hlavní kritérium úspěšnosti léčby. Důležitá je ale změna elasticity plátu, který vyvolává angulaci penisu při erekci. Vycházeli jsme při tom z práce (17), která se snaží matematicky modelovat efekt léčby rázových vln. Z našeho pohledu hodnotíme ESWT jako minimálně invazivní a bezpečnou alternativní metodu léčby IPP. Abychom mohli lépe určit zákonitosti účinnosti rázové vlny, považujeme za vhodné rozšířit v budoucnu soubor sledovaných pacientů a zároveň studovat další možné prognostické faktory.

LITERATURA

1. Muller A, Akin-Olugbade Y, Deveci S, et al. The Impact of Shock Wave Therapy at Varied Energy and Dose Levels on Functional and Structural Changes in Erectile Tissue. *Eur Urol* 2008; 53: 635–643.
2. La Peyronie F. Sur quelques obstacles qui s'opposent à l'éjaculation naturelle de la semence. *Mem Acad Royal Chir* 1743; 1: 337–342.

3. **Van de Water L.** Mechanisms by which fibrin and fibronectin appear in healing wounds: implications for Peyronie's disease. *J Urol* 1997; 157: 306–310.
4. **Devine CJ.** Introduction to Peyronie's Disease. *J Urol* 1997; 157: 272–275.
5. **Williams G, Green NA.** The non-surgical treatment of Peyronie's disease. *Br J Urol* 1980, 52: 392–395.
6. **Yaschia D.** Corporal plication for surgical of Peyronie's disease. *J Urol* 1993; 149: 869.
7. **Levine LA.** Review of current nonsurgical management of Peyronie's disease. *Int J Import Res* 2003; 15: 113–120.
8. **Hauck EW, Altinkilic BM, Ludwig M, et al.** Extracorporeal shock wave therapy in the treatment of Peyronie's disease. First results of a case-controlled approach. *Eur Urol* 2000; 38: 663–669.
9. **Hatzichristodoulou G, Meisner C, et al.** Efficacy of extracorporeal shock wave therapy on plaque size and sexual function in patients with Peyronie's disease – results of a prospective, randomized, placebo-controlled study. Annual meeting of the American urological Association, 2007.
10. **Abdel-Salam Y, Budair Z, Renner C, et al.** Treatment of Peyronie's disease by extracorporeal shockwave therapy: evaluation of our preliminary results. *J Endourol* 1999; 13: 549–552.
11. **Srirangam SJ, Manikandan R, Hussain J, et al.** Long-term results of extracorporeal shockwave therapy. *J Endourol* 2006; 20: 880–884.
12. **Skolarikos A, Alargof E, et al.** Shockwave therapy as first-line treatment for Peyronie's disease: a prospective study. *J Endourol* 2005; 19: 11–14.
13. **Lebret T, Loison G, Hervé JM, et al.** Extracorporeal shock wave therapy in the fragment of Peyronie's disease: experience with standart lithotripter (siemens-multiline). *Urology* 2000; 59: 657–61.
14. **Poulakis V, Skriapas K, de Vries R, et al.** Extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease: an alternative treatment? *Asian J Androl* 2006; 8: 361–366.
15. **Palmieri A, Imbimbo C, Longo N, et al.** A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for treatment of Peyronie's disease. *Eur urol* 2009; 56: 363–369.
16. **Drlík P, Kohler O.** Naše zkušenosti s aplikací rázové vlny u pacientů s induratio penis plastica (průměrná doba sledování 13 měsíců). *Ces Urol* 2010; 14(3): 1–3.
17. **Drlík P, Loško J, Křístek V, Kohler O.** Matematické modelování deformace penisu při induratio penis plastica po terapii rázovými vlnami (SWT). *Ces urol* 2012; 16(1): 37–42.
18. **Hatzichristodoulou G, Meisner C, Gschwend JE, et al.** Extracorporeal shock wave therapy in Peyronie's disease: results of a placebo-controlled, prospective, randomized single-blind study. *J Sex Med.* 2013; 10: 2815–2821.

SYNCHRONNÍ BILATERÁLNÍ SEMINOM VARLETE

SYNCHRONOUS BILATERAL TESTICULAR SEMINOMA

**Petr Skála¹, Miroslav Štrbavý¹, Petr Ondráček²,
Milouš Derner³, Marek Broul^{1,4}**

¹Klinika urologie a robotické chirurgie, Univerzita Jana Evangelisty Purkyně, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, Krajská zdravotní a.s.

²Urologická ambulance, Teplice

³Oddělení radiodiagnostiky, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, Krajská zdravotní a.s.

⁴Sexuologické oddělení, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, Krajská zdravotní a.s.

Došlo: 29. 7. 2015

Přijato: 7. 11. 2015

Kontaktní adresa:

MUDr. Petr Skála

Klinika urologie a robotické chirurgie
Univerzita Jana Evangelisty Purkyně,
Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem,
Krajská zdravotní a.s.
Sociální péče 12a, 401 13 Ústí nad Labem
e-mail: petr.skala@kzcr.eu

Střet zájmů: žádný

Prohlášení o podpoře:

Zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

SOUHRN

Skála P, Štrbavý M, Ondráček P, Derner M, Broul M. Synchronní bilaterální seminom varlete.

V článku uvádíme kazuistiku pacienta s raritním nálezem – synchronním bilaterálním tumorem varlete. Dle ultrazvukového vyšetření se vzhled obou tumorů lišil, dle CT břicha bylo popsáno metastatické rozšíření do lymfatických uzlin levého retroperitonea.

Primárně byla provedena bilaterální radikální orchiectomie, histologické vyšetření vyvrátilo předpoklad radiologa, jelikož byl popsán bilaterální seminom varlete – dle TNM klasifikace pT3N3M0, SX. Pacient následně podstoupil tři cykly adjuvantní chemoterapie, po níž bylo dosaženo remise onemocnění.

KLÍČOVÁ SLOVA

Bilaterální nádor varlete, chemoterapie, radikální orchiectomie, seminom, synchronní výskyt.

SUMMARY

Skála P, Štrbavý M, Ondráček P, Derner M, Broul M. Synchronous bilateral testicular seminoma.

We present a case report of a patient with a rare diagnosis – synchronous bilateral testicular tumor. The sonographic appearance of both sides differed. Abdominal CT showed metastatic spread to lymph nodes of the left retroperitoneum. Initially, a bilateral radical orchiectomy was carried out. Histological examination rebutted the radiologist's presumption and showed bilateral testicular seminoma – according to the TNM classification pT3N3M0, SX. The patient subsequently underwent three cycles of adjuvant chemotherapy which achieved remission.

KEY WORDS

Bilateral testicular tumor, chemotherapy, radical orchiectomy, seminoma, synchronous occurrence.

.....

ÚVOD

Seminomy tvoří zhruba 60 % germinálních nádorů varlete. Podle histologie se dělí na tři subtypy – klasický, anaplastický a spermatocytární – z nichž nejvíce bývá zastoupen klasický seminom, tvořící až 85 % všech seminomů. Nejčastěji se vyskytuje ve třetím a čtvrtém decéniu (1, 2). Incidence nádorů varlat v ČR má stoupající tendenci, nejvyšší počet nově diagnostikovaných případů byl zaznamenán v roce 2007 (graf 1) (3).

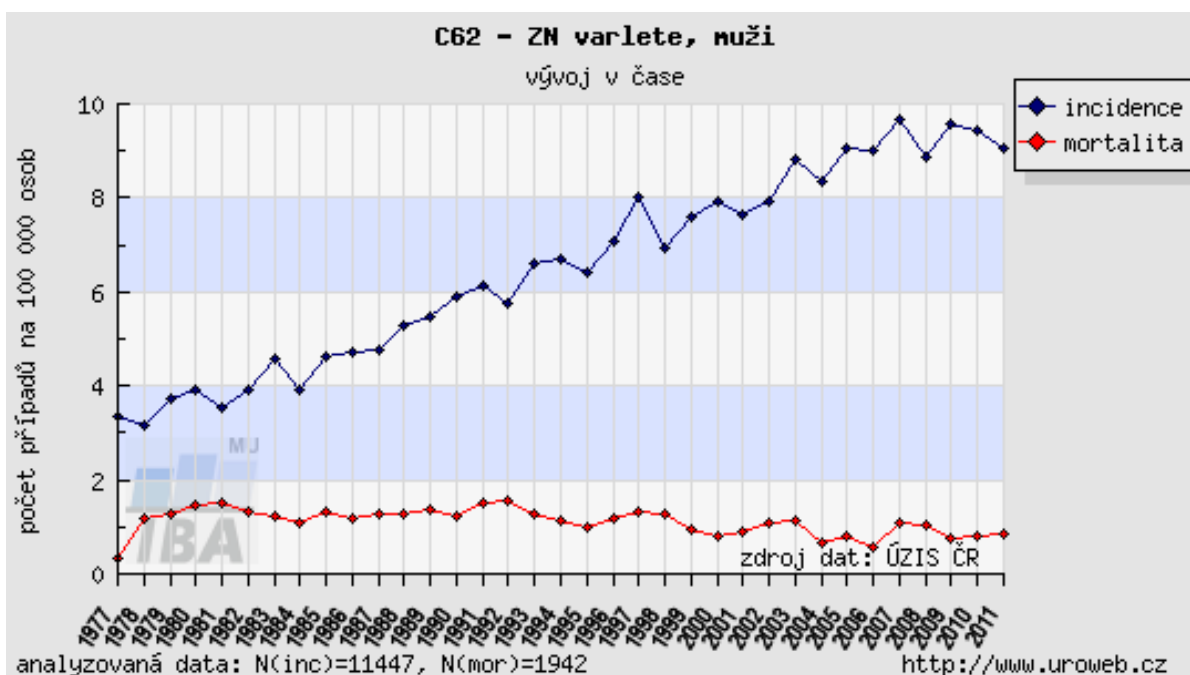
V drtivé většině případů se setkáváme s unilaterálním postižením varlete, pouze zhruba ve 3 % se jedná o nádory bilaterální, přičemž převládá metachronní (časově následné) postižení nad synchronním (současným) (4). Dle rozsáhlých retrospektivních studií zahraničních autorů mezi bilaterálními germinálními tumory převládají právě seminomy (5, 6).

Léčba germinálních nádorů varlete je primárně operační, vždy však terapeutický postup závisí na histologickém typu tumoru varlete a stadiu onemocnění (7). V lékařské praxi se setkáváme i s nespolupracujícími pacienty, kteří k lékaři dorazí mnohdy až s lokálně pokročilým tumorem varlete. Jejich léčba je pak velmi komplikovaná (8). Za vzácné lze v dnešní době považovat případy objemných abdominálně retinovaných tumorů varlete (9).

Léčba bilaterálních tumorů varlat v případě metachronního výskytu závisí na výsledku histologického vyšetření kontralaterálního tumoru a klinickém stadiu, stejně jako na původně podané léčbě. V případě synchronního výskytu je dle European Association of Urology (EAU) doporučena resekce varlete. Následně je nutné podat adjuvantní chemoterapii (10).

KAZUISTIKA

Pacient, 37let, byl na naše pracoviště odeslán ambulantním urologem, kterého vyhledal pro půlroku trvající nebolestivé zvětšování obou varlat. Pacient byl bradypsychický, návštěvu lékaře odkládal



Graf 1. Incidence a mortalita zhoubných nádorů varlete

Graph 1. Incidence and mortality of malignant testicular tumours

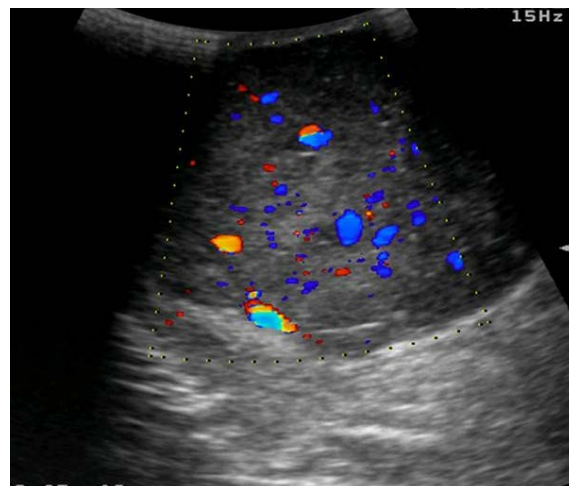
a obával se jí i přes pozitivní rodinnou anamnézu – otec prodělal orchiektomii a chemoterapii pro seminom varlete vlevo ve 41 letech. V osobní anamnéze bez interních onemocnění, bez trvalé medikace. Fyzikální vyšetření odhalilo zvětšená, kamenně tuhá varlata (obrázek 1), USG vyšetření prokázalo objemné tumorózní infiltrace – vpravo velikosti 8,7×8 cm s mapovitými hypoechogenitami, naproti tomu vlevo velikosti 8×7 cm s difuzními zrnitými hyperechogenitami a odlišnou vaskularizací (obrázek 2) – dle toho radiolog soudil na dva odlišné histologické typy. Pacient si před nástupem k hospitalizaci přál provedení kryo-

prezervace spermatu, byl proto odeslán do IVF centra, avšak provedený spermogram prokázal azoospermii. Vstupně provedeno CT vyšetření břicha a hrudníku, jenž odhalilo paraaortální lymfadenopatii vlevo velikosti 9×5×4 cm (obrázek 3), bez dalšího patologického nálezu. Odebrány tumor markery – AFP v normě, hCG 19 mIU/ml, LDH nebylo k dispozici. Pacient byl poučen o nutnosti neodkladné operační revize obou varlat s pravděpodobnou bilaterální radikální orchiektomií, s níž souhlasil. Revize odhalila kompletní infiltraci obou varlat tumorem maligního vzhledu (obrázek 4), proto byla provedena bilaterální radikální orchiek-



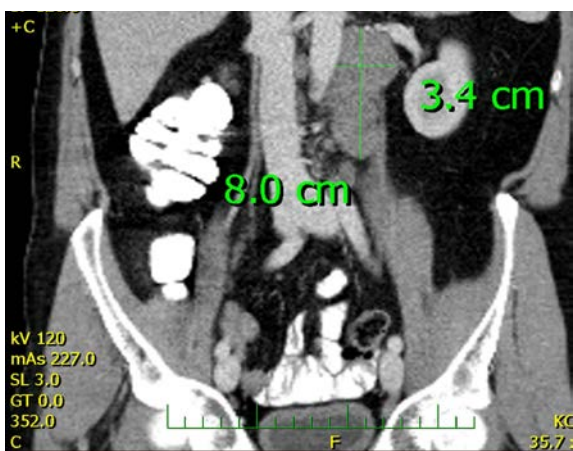
Obr. 1. Synchronní bilaterální tumor varlete, foto před operací

Fig. 1. Synchronous bilateral testicular tumour, pre-operative photo



Obr. 2. USG vyšetření varlete s patrnou hypervaskularizací tumoru

Fig. 2. Sonography of testis, hypervascularisation of tumour mass



Obr. 3. CT snímek s patrným pakem uzlin levého retroperitonea

Fig. 3. CT scan showing left retroperitoneal lymphadenopathy



Obr. 4. Peroperační nález – revize pravého varlete

Fig. 4. Peroperative photo during right inguinal exploration



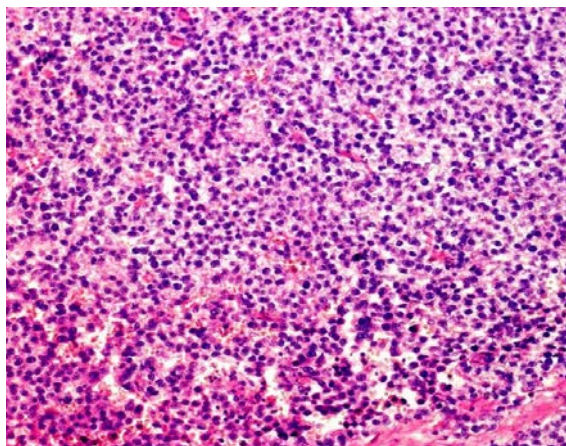
Obr. 5. Stav po bilaterální radikální orchiektomii s Redon drény in situ

Fig. 5. Photo right after bilateral radical orchiectomy with Redon drains

tomie (obrázek 5). Resekční výkon pro anatomické poměry a velikost nádorů nebyl možný. Operační výkon proběhl bez komplikací, v pooperačním období bez zvláštností, drény odstraněny druhý pooperační den, následujícího dne byl pacient propuštěn z hospitalizace.

Histologické vyšetření vyvrátilo předpoklad radiologa, jelikož byl popsán bilaterální klasický seminom varlete (obrázek 6). Vpravo s prorůstáním do tunica albuginea a nadvarlete, bez zjevné angioinvasze. Tunica vaginalis a semenný provazec bez nádoru – pT1. Vlevo s prorůstáním do nadvarlete a šířením až do semenného provazce – pT3. Při ambulantní kontrole byl pacient bez obtíží, operační rány zhojeny per primam. Staging onemocnění stanoven pT3N3M0,SX. Klinické stadium II.

K další léčbě byl pacient odeslán na onkologické oddělení, kde byly podány celkem tři série adjuvantní chemoterapie BEP (bleomycin, etopozid, cisplatina). Dle kontrolního CT vyšetření s měsíčním odstupem patrna výrazná regrese lymfadenopatie, tumor markery v normě. Dle PET vyšetření po třech měsících od ukončení chemoterapie bez aktivního rezidua. Radioterapie tedy nebyla indikována. Pacient je dispenzarizován ambulantním urologem, u něhož také probíhá substituční léčba testosteronem, na kontroly dochází pravidelně. Celkově je bez obtíží, hladiny onkomarkerů v normě. Remise trvá zatím necelé dva roky.



Obr. 6. Mikroskopický preparát – klasický seminom, barvení HE, zvětšení 200x

Fig. 6. Histopathological image of seminoma, HE stain, at 200x

DISKUZE

Jak je výše uvedeno, mohou být bilaterální nádory varlat synchronní nebo metachronní. První skupina je zastoupena méně často a tvoří asi 20–30 %. Ve druhé skupině pacientů vznikají nádory varlat ve větších časových intervalech, ale přibližně v 50 % případů do pěti let (11). Nemocní postižení nádorem varlete mají větší pravděpodobnost nádorového onemocnění varlete druhého, solitárního. Při bilaterálním nádoru varlete je otázkou, zda se jedná o dva na sobě skutečně nezávislé nádory, anebo jde o metastázu nádoru z jednoho varlete do druhého. Pokud jsou obě varlata postižena stejným typem nádoru, bývá to až v 75 % seminom. Přibližně v 5 % se při unilaterálním nádoru varlete prokáže výskyt intratubulární neoplazie v kontralaterálním varleti (11). Pacienti po bilaterální orchiektomii či orchiektomii solitárního varlete jsou neplodní, mohou trpět erektilní dysfunkcí, jsou vystaveni nutnosti doživotní hormonální substituce, a s tím ruku v ruce jdoucími psychologickými problémy (12). Záchovný chirurgický výkon vede k zachování produkce androgenů a k udržení normálního hormonálního prostředí (13).

ZÁVĚR

Bilaterální nádor varlete se synchronním výskytem je raritním nálezem, standardem léčby je provedení resekčního výkonu, pokud to anatomické poměry dovolí. Každý pacient s tímto onemocněním vyžaduje pečlivý a individuální přístup. Častá je korelace těchto nádorů s před-

chozím kryptorchizmem v anamnéze. I když je pacientů s tímto onemocněním relativně málo, dobrou diagnostikou a léčbou mají většinou vynikající prognózu. V pooperačním průběhu je nutné zabránit hormonálnímu deficitu a v důsledku toho dalšího poklesu kvality života. Tyto pacienty je třeba pečlivě a dlouhodobě sledovat.

LITERATURA

1. Kawaciuk I. Nádory varlat. Urologie, vydání 2. Praha: Galén 2009; 408–421.
2. Uroweb.cz. Nádory varlat. Věkově specifická incidence a mortalita [online]. <http://www.uroweb.cz/index.php?pg=dg--nadory-varlat--epidemiologie-ceska-republika--vekove-specificka-incidence-mortalita>
3. Uroweb.cz. Nádory varlat. Vývoj incidence a mortality v čase [online]. <http://www.uroweb.cz/index.php?pg=dg--nadory-varlat--epidemiologie-ceska-republika--vyvoj-incidence-mortalita>
4. Dvořáček J, Babjuk M, et al. Nádory varlat. Onkourologie, vyd. 1. Praha: Galén 2005; 471–511.
5. Holzbeierlein M, Sogani PC, Sheinfeld. „Histology and clinical outcomes in patients with bilateral testicular germ cell tumors: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience 1950 to 2001.“ The Journal of urology 169.6 (2003): 2122–2125.
6. Che M, Tamboli P, Ro JY, et al. „Bilateral testicular germ cell tumors.“ Cancer 95.6 (2002): 1228–1233.
7. Abrahámová J, Povýšil C, Dušek L, et al. Nádory varlat, vyd. 1. Praha: Grada 2008; 97–112.
8. Hlavička M, Schraml J, Broul M, et al. Germinální tumor varlete u nespolupracujícího pacienta. Ces Urol, 2012; 16: 188–192.
9. Schraml J, Novák J, Milota J, et al. Seminom abdominálně retinovaného varlete. Ces Urol, 2001; 3: 44–47.
10. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. European Association of Urology. EAU guidelines on testicular cancer: 2015 updates.
11. Horňák M, Maťoška J. Nádory testis, diagnostika a léčba. Veda 1995; 24–25, 212–214.
12. Heidenreich A, et al. „Testis-preserving surgery in bilateral testicular germ cell tumours“. British journal of urology 79.2 (1997): 253–257.
13. Heidenreich A, et al. „A conservative approach to bilateral testicular germ cell tumors“. The Journal of urology 153.1 (1995): 10–13.

INFIKOVANÁ CYSTA ZPŮSOBUJÍCÍ MECHANICKÝ SYNDROM JAKO KOMPLIKACE RENÁLNÍHO KARCINOMU

INFECTED CYST CAUSING A MECHANICAL SYNDROME AS A COMPLICATION OF A RENAL CELL CARCINOMA

Jan Novák¹, Jiří Stejskal¹, Jan Mokříš¹, Vladimír Borovička¹, Viktor Vik¹, David Girsá², František Koukolík³, Roman Zachoval¹

¹Urologické oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha

²Radiodiagnostické oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha

³Oddělení patologie, Thomayerova nemocnice, Praha

Došlo: 15. 10. 2015

Přijato: 7. 12. 2015

Kontaktní adresa:

MUDr. Jan Novák

Urologické oddělení, Thomayerova nemocnice

Vídeňská 800, 140 59 Praha 4 – Krč

email: jan.novak@ftn.cz

Střet zájmů: žádný

Prohlášení o podpoře:

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

SOUHRN

Novák J, Stejskal J, Mokříš J, Borovička V, Vik V, Girsá D, Koukolík F, Zachoval R. Infikovaná cysta způsobující mechanický syndrom jako komplikace renálního karcinomu.

V následující kazuistice demonstrujeme 57letého pacienta, který se dostavil s cystickým ložiskem pravé ledviny způsobujícím mechanický syndrom. Nález klinicky imponoval jako infikovaná cysta, diferenciálně diagnosticky nebylo možné vyloučit

cystický změněný renální karcinom, který byl po radikálním ledvinu šetřícím výkonu histologicky definitivně verifikován.

KLÍČOVÁ SLOVA

Infikovaná cysta, pseudocysta, mechanický syndrom, renální karcinom.

SUMMARY

Novák J, Stejskal J, Mokříš J, Borovička V, Vik V, Girsá D, Koukolík F, Zachoval R. Infected cyst causing a mechanical syndrome as a complication of a renal cell carcinoma.

We present a case report of a 57-year old male with a cystic lesion of the right kidney which caused a mechanical compression syndrome. Preliminary clinical findings suggested an infected cyst, although an altered renal cell carcinoma was suspected and later confirmed by histology after a nephron-sparing radical resection of described lesion.

KEY WORDS

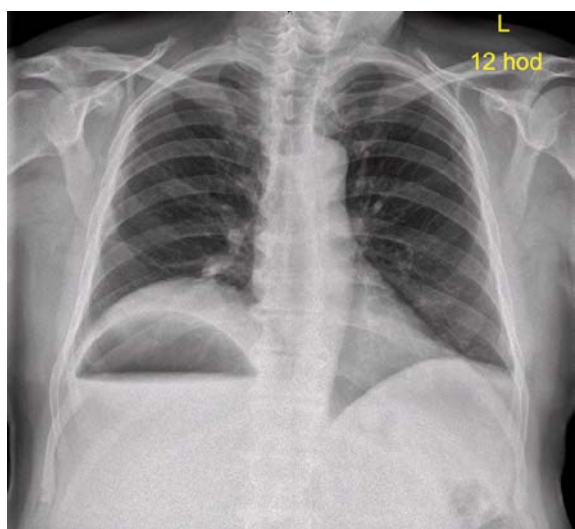
Infected cyst, pseudocyst, mechanical syndrome, renal cell carcinoma

.....

ÚVOD

Renální cysty se svou prevalencí 20 % u čtyřicetiletých a 33 % u šedesátiletých (dle CT) představují nejčastější léze ledvin v populaci (1). Často se jedná o sporadické solitární útvary vyskytující se spíše unilaterálně, ale mohou být součástí hereeditárních i nehereditárních onemocnění, kdy se naopak vyskytují ve vysokém počtu převážně bilaterálně s mnohdy extrarenálním postižením (2). V diferenciální diagnóze nesmíme zapomenout na parazitární cysty způsobené nejčastěji tasemnicemi rodu *Echinococcus sp.* (3).

Maligní potenciál cyst ledvin je vyjádřen radio-diagnostickou klasifikací dle Bosniaka – prosté cysty hodnocené jako Bosniak I s rizikem malignizace do 2 % vyžadují při asymptomatickém průběhu pouze sledování, naopak u komplikovaných cyst hodnocených jako Bosniak III (pravděpodobnost malignity 33 %) a Bosniak IV (pravděpodobnost malignity 92,5 %) je nutností urologická intervence s preferencí záchovného výkonu, je-li zajištěna jeho radikalita (4). Na druhou stranu 4–7 % renálních karcinomů má cystický charakter (1).



Obr. 1. Zadopřední snímek hrudníku: nález široké hladiny pod pravou brániční klenbou

Fig. 1. Chest X-ray: an extensive hydroaeric phenomenon in the right subfrenic area

Cysty ledvin bývají asymptomatické, při větším rozměru mohou působit tlak či tupou bolest v bedru, mohou se prezentovat gastrointestinální symptomatikou imitující vředovou chorobu gastroduodenální či onemocnění žlučníku. Při jejich lokalizaci při dolním polu může dojít k útlaku dutého systému s obrazem městnání. Krvácení do cysty s eventuálním rozvojem hematurie by mohlo svědčit spíše pro maligní charakter ložiska. Vzácně dochází k jejich infekci s rozvojem celkových příznaků a septikémie, kdy následné odlišení od abscesu bývá složité (5).

KAZUISTIKA

Na akutní interní ambulanci je z LSPP odeslán 57letý pacient pro nechutenství trvající posledních deset dní. Subjektivně dále udává neztišitelný pocit sucha v ústech při normálním příjmu tekutin a ztrátu hmotnosti cca 4 kg.

Bolesti břicha, febrilie, nauzeu, vomitus či mikční obtíže neguje. Stolicí má normální bez patologické příměsi.

Anamnesticky uvádí pouze arteriální hypertenzi a hyperurikémii bez prodělaných operací, v minulosti nikotinismus, alkohol neguje.

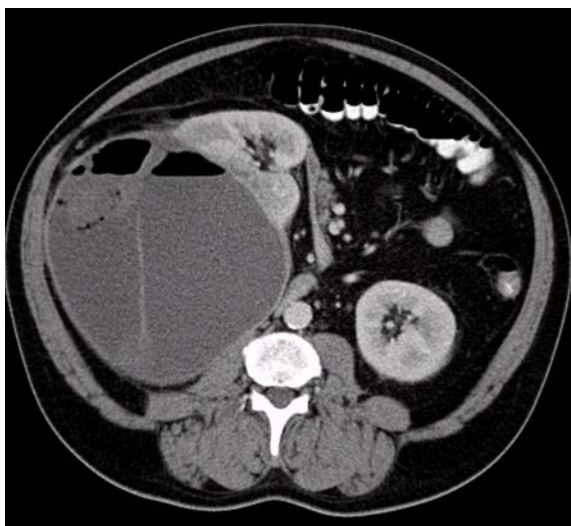
Při fyzikálním vyšetření je patrná celková schvácenost, opocenost, pomalejší psychomotorické tempo, nejistota při chůzi, dále hypotenze 100/70 mmHg a tachykardie 90/min. Břicho se jeví palpačně tuhé v pravém mezogastriu, čímž budí podezření na hepatomegalii, bedra jsou nebolestivá.

Laboratorně dominuje elevace jaterních enzymů (AST 2,83 μ kat/l, ALT 2,11 μ kat/l, GGT 1,13 μ kat/l) a především zánětlivých parametrů (CRP 342,2 mg/l, WBC $13,1 \times 10^9$ /l, prokalcitonin 2,18 μ g/l), dále hypokalémie (2,7 mmol/l) bez alterace renálních funkcí (krea 92 μ mol/l, urea 6,9 mmol/l).

Na zadopředním snímku hrudníku je patrný vysoký stav bránice a široká hladina pod její pravou klenbou (obrázek 1). Internistou provedená ultrasonografie břicha vylučuje hepatomegalii a potvrzuje v pravé polovině břicha objemnou tekutinovou anechogenní kolekci s přítomnými

echogenními strukturami ohraničenou echogenní stěnou. Kontrastnímu CT břicha a malé pánve dominuje již ultrasonograficky popsaná tekutinová kolekce velikosti 270×160×210 mm s bublinami plynu. V kaudální části kolekce se nachází solidní ložisko velikosti 70×40×50 mm, v němž se sytí céva. Ložisko vyrůstá z pravé ledviny, čímž ji dislokuje ventromediálně. Duté systémy obou ledvin jsou bez měštnání. Denzita kolekce nesevčdí pro čerstvou krev, ale nelze vyloučit drobné aktivní krvácení v ložisku. Nález může odpovídat cysticky změněnému tumoru ledviny či komplikované cystě hodnocené jako Bosniak III s jasnými známkami infekce (obrázek 2).

Pacient je odeslán na urologické oddělení k drenáži ložiska. Pod ultrasonografickou a rentgenovou kontrolou jsou pacientovi v lokální anestezii zavedeny do popsané kolekce dva nefrostomické katétrů, které odvádí přibližně pět litrů nahnědlé silně zapáchající tekutiny. Pro známky infekce není prováděn nástřik ložiska kontrastní látkou. Vzorky punktátu jsou odeslány na cytologii, která vychází jako onkologicky nesuspektní, a na kultivaci, která nejspíše pro nesprávný odběr není vyšetřena. Dále



Obr. 2. CT: axiální řez cystickým ložiskem s patrnými bublinkami vzduchu a dorzoventrálně probíhající cévou vyrůstající z pravé ledviny a dislokující ji ventrálně

Fig. 2. CT: axial section at the level of the cystic lesion with notable air bubbles and a blood vessel passing dorsoventrally, the origin of the lesion is the right kidney, dislocating it ventrally

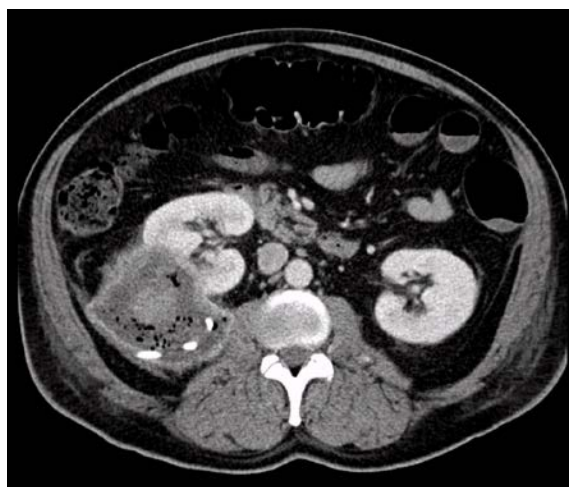
jsou odeslány na kultivaci hemokultury a moč, které vychází negativní. Bezprostředně po výkonu pociťuje pacient úlevu.

Následující dny po drenáži kolekce při antibiotické (Gentamicin + Metronidazol + Ampicilin-Sulbaktam) a infuzní terapii dochází k výraznému zlepšení celkového klinického stavu a poklesu zánětlivých parametrů. Dále navzdory substituční terapii perzistuje hypokalémie a objevují se epizody hypotenze řešené úpravou medikace.

Pátý den hospitalizace jsou odeslány nové kultivace sekretu z nefrostomických katétrů, v kterých vychází pouze ojediněle *Escherichia coli*, *Staphylococcus* koag. negativní a *Peptostreptococcus* sp.

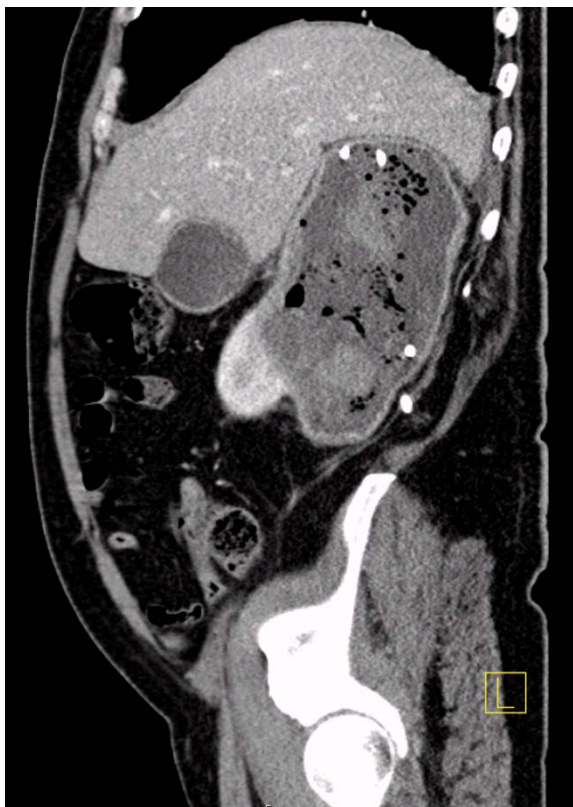
Sedmý den hospitalizace provádíme pacientovi kontrolní kontrastní CT břicha a malé pánve, na kterém je po drenáži ložiska se stěnou charakteru pyogenní membrány patrná regrese na velikost 115×100×165 mm (obrázky 3 a 4).

Třináctý den hospitalizace indikujeme u pacienta otevřenou revizi pravé ledviny. Z pravostranné lumbotomie v poloze na boku je mobilizována pravá ledvina, na kterou nasedá objemný cystický útvar, ze kterého je po incizi odebrán vzorek na peroperační histologické vyšetření a odsáto přibližně 600 ml hnisu, nekrotických hmot a organizovaných koagul (obrázek 5). Po uzavření turniketu na *a. renalis* je provedena resekce přes celou zevní konvexitu do makroskopicky zdravé tkáně s následnou suturou



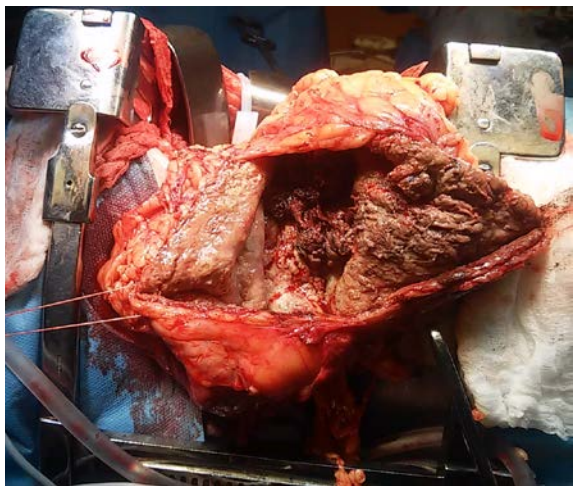
Obr. 3. CT: axiální řez cystickým ložiskem pravé ledviny po drenáži

Fig. 3. CT: axial section at the level of the cystic lesion of the right kidney after drainage



Obr. 4. CT: sagitální řez cystickým ložiskem pravé ledviny po drenáži

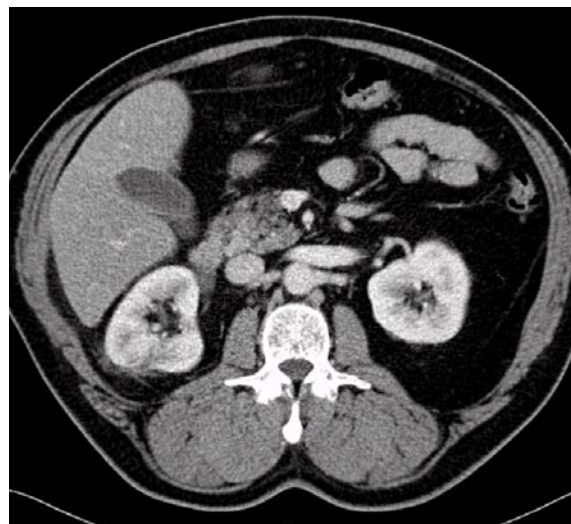
Fig. 4. CT: sagittal section at the level of the cystic lesion of the right kidney after drainage



Obr. 5. Peroperační nález

Fig. 5. Perioperative finding

otevřeného dutého systému, opichem krvácejících arterií a ošetřením resekční plochy hemostatikem TachoSil®. Patolog hlásí nekonkluzivní závěr peroperační histologie, ve kterém nelze vyloučit onkologickou etiologii cystického útvaru. Pro nejednoznačný výsledek peroperační histologie a resekci ložiska do



Obr. 6. Stagingové CT šest měsíců po výkonu bez známek recidivy

Fig. 6. Staging CT six months after the treatment with no signs of relapse

makroskopicky zdravé tkáně není provedena nefrektomie resekované pravé ledviny. Během výkonu dosahují krevní ztráty přibližně 200 ml.

Rána se po operaci hojí *per primam intentionem*, pouze s vyšší sekrecí dorzálně, pacient je bez výrazných obtíží.

Definitivní histologické vyšetření potvrzuje v resekátu přítomnost rozpadlého nejspíše druhotně infikovaného středně diferencovaného světlolunčného renálního karcinomu s mohutnou pyogenní membránou. Vzhledem k rozpadu je TNM klasifikace nádoru obtížná, ale nejspíše se jedná o pT2b.

Po 23 dnech hospitalizace je pacient ve stabilním stavu s normalizovanými hodnotami zánětlivých parametrů a se zhojenou ránou dimitován a předán do ambulantní péče onkologů k dalšímu sledování.

Restagingové CT vyšetření šest měsíců od výkonu je bez známek recidivy (obrázek 6).

DISKUZE

Jak bylo zmíněno v úvodu, 4–7 % renálních karcinomů má cystický charakter (1). Za primárně cystický nádor je považován multilokulární světlolunčný renální karcinom s nízkým maligním potenciálem (multilocular clear cell renal cell neoplasm of low

malignant potential) s velmi dobrou prognózou, jenž je dle poslední klasifikace ISUP (International Society of Urological Pathology) z roku 2013 řazen jako podjednotka světlobuněčného renálního karcinomu (6) na rozdíl od WHO klasifikace z roku 2004, kdy byl vyčleňován jako samostatná nozologická entita s úzkou vazbou právě na světlobuněčný renální karcinom (7). Cystický světlobuněčný a papilární renální karcinom vznikají až sekundárně nejčastěji jako následek nekroz v primárně solidním nádoru, což je i námi popisovaný případ (8). Formálně vzato se však histopatologicky jedná o pseudocystu, protože na rozdíl od skutečných cyst jí chybí epitelová výstelka, ale toto označení se v souvislosti s ledvinami běžně neužívá (9).

Typicky uváděná symptomatologická trias hematurie – bolest – hmatná rezistence v bedru se dnes vyskytuje zřídka, protože renální karcinom bývá zachycen v časnějších stadiích při USG či CT vyšetřeních prováděných z nejrůznějších indikací. Při cystické degeneraci renálního karcinomu může být obtížná interpretace výsledků zobrazovacích vyšetření, protože nález může působit jako dobře ohraničená cystická hypo- či dokonce avaskulární léze, což může vést k mylné diagnóze (10). V případě pochybností může poskytnout přídatnou informaci vyšetření MRI, neboť je přesnější v hodnocení sept (počet, struktura, sycení), sycení celého ložiska (nativně denzní ložiska a ložiska s pseudosycením na CT) a kalcifikací (při jejich větším rozsahu, kdy nelze

hodnotit sycení pomocí CT), což jsou právě kritéria užívaná v klasifikaci dle Bosniaka (11).

Není-li možné pomocí zobrazovacích vyšetření jednoznačně vyloučit malignitu, je indikována operační revize s odběrem peroperační histologie. Perkutánní punkční biopsie pro mnohdy nekrotický obsah cysty a pouze úzký vitální lem vnitřní výstelky vychází často falešně negativní a nelze se na ni bezpečně spolehnout (8).

Infekce jako vzácná komplikace prostých cyst bývá v literatuře popisována (5). Naší kazuistice obdobný případ je dokumentován z Japonska z roku 1985, kdy 69letá žena vyhledala lékaře pro bolest v levé polovině břicha. Zobrazovací metody prokázaly objemný cystický útvar pokrytý hypertrofickou fibrózní kapsulou, jenž vyrůstal z levé ledviny. Makroskopicky se v cystě nacházely žluté útvary do velikosti několika centimetrů imponující jako xantom. Byla provedena radikální nefrektomie a definitivní histologie potvrdila renální karcinom (12).

ZÁVĚR

Infikovaná cysta způsobující mechanický syndrom může být vzácnou komplikací světlobuněčného renálního karcinomu. Ve vhodných případech je možné provést zachovný výkon s dostatečnou radikalitou.

LITERATURA

1. Reynard J, Brewster S, Biers S. Oxford handbook of urology. 3. ed. Oxford: Oxford University Press 2013.
2. Hanuš T. Urologie. Vyd. 1. Praha: Triton 2011.
3. Qadri S, Sherwani RK, Ahmed M. Isolated cystic echinococcosis of kidney burlesquing as renal cell carcinoma: a diagnostic pitfall. *Annals of Parasitology*. 2014, 61(1): 57–60.
4. Wein AJ, Kavoussi LR, Campbell MF. Campbell-Walsh urology: editor-in-chief, Alan J. Wein. 10. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2012.
5. McAninch JW. Smith and Tanagho's general urology. 18. ed. New York: McGraw Hill Professional 2013.
6. Delahunt B, Srigley JR, Egevad L, Montironi R. International Society of Urological Pathology Grading and Other Prognostic Factors for Renal Neoplasia. *European Urology*. 2014, 66(5): 795–798.
7. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO Classification of the Renal Tumors of the Adults. *European Urology*. 2006, 49(5): 798–805.
8. Hes O, Hora M. Patologie cystických nádorů ledvin dospělých: diferenciální diagnóza, prognóza a význam pro klinickou praxi. *Urolog. praxi*. 2010, 11(1): 22–24.

9. Povýšil C, Šteiner I. Obecná patologie. Vyd. 1. Praha: Galén 2011.

10. Zachoval R, Velenská Z, Lukeš M, Záleský M, Urban M, Rychterová V. Cystický papilární renální karcinom imitující organizovaný hematoma v cystě. Ces Urol 2001; (2): 17–19.

11. Válek V, Mechl M. Diferenciální diagnostika cystických lézí ledvin. Urologické Listy. 2006, 4(2).

12. Okamura T, Matsuyama M, Masui T, Ohtaguro K. A case of renal cell carcinoma with the complication of a giant cyst difficult to distinguish from xanthoma. Hinyokika Kiyo. 1987, 33(3).

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

Star: všechny Řadit dle: vložení vzestupně Filtr: nefiltrovat

Stav	Článek	Úpravy
Vyše č. 1 Čeká na recenzi	MUDr. Michal Štaněk 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: MUDr. Michal Štaněk Ph.D. Odesláno recenzentovi 10.4.2015 Akce: → Znovu odevzít → MUDr. Ondřej Hlavinka Přijato 4.4.2015, čekáme zpracování (termín: 16.4.2015) Akce: → Předložit o 7 dní → → Odeslat odraz → → Odevzít... → → Duž recenzent → MUDr. Michal Štaněk Ph.D. Přijato 10.4.2015, čekáme zpracování (termín: 24.4.2015) Akce: → Předložit o 7 dní → → Odeslat odraz → → Odevzít... → → Duž recenzent →	Úpravy +
Vyše č. 1 Čeká na recenzi	MUDr. Daniel Buřil Tumor glans penis jako klinická manifestace plazmoblastického lymfomu Recenze: MUDr. Ivan Trávníček Ph.D. Přijato 5.4.2015, čekáme zpracování (termín: 17.4.2015) Akce: → Předložit o 7 dní → → Odeslat odraz → → Odevzít... → → Duž recenzent → MUDr. Karel Chocholák redigováno "malá revize" 8.4.2015 Akce: → Uzávěřit → → Odevzít... →	Úpravy +

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

Režim typografy:
Vše práva vám dávají přístup ke zobrazení připravovaných čísel:
 ♦ Ke zpracování...
 ♦ CBPM
 ♦ Reference...

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

Recenzní archiv:
19 (2015) 1

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

SOUTĚŽ ČUS O NEJLEPŠÍ VĚDECKOU PUBLIKACI ZA ROK 2014

Dne 22. 10. 2015 proběhlo v rámci slavnostního večera 61. výroční konference České urologické společnosti ČLS JEP udílení cen ČUS za nejlepší vědeckou publikaci za rok 2014.

Do soutěže bylo přihlášeno celkem 21 publikací ve dvou kategoriích, hodnoceno bylo v kategorii A dvanáct publikací a v kategorii B šest publikací. Tři publikace byly vyřazeny, protože nesplňovaly kritéria soutěže (první autor nebyl členem ČUS, nejednalo se o původní práci).

Komise pro udílení cen ČUS za nejlepší vědeckou publikaci byla složena z 28 členů a na sekretariát ČUS přišlo celkem 22 obálek s hodnocením. Jedna obálka byla neplatná. Výbor ČUS ČLS JEP všem členům Komise děkuje za aktivní přístup.

Výsledky tajného hlasování jsou následující:

KATEGORIE A

Původní vědecká práce publikovaná v časopise s IF

- **1. místo** – Zerhau P, Mackerle Z, Husar M, Brich-tova E, Sochurkova D, Göpfert E, Faldyna M. Limitations in using rabbit bladders in electrophysiological and urodynamic experiments. *Veterinarni Medicina*, 59, 2014(8): 376–381, IF 0,756.
- **2. místo** – Stanik M, Capak I, Macik D, Vasina J, Lzicarova E, Jarkovsky J, Sustr M, Miklanek D, Dolezel J. Sentinel lymph node dissection combined with meticulous histology increases the detection rate of nodal metastases in prostate cancer. *Int Urol Nephrol*. 2014 Aug; 46(8): 1543–1549. doi: 10.1007/s11255-014-0704-3. Epub 2014 Mar 29, IF 1,293.
- **3. místo** – Krhut J, Holy P, Tintera J, Zachoval R, Zvara P. Brain activity during bladder fillig and pelvic floor muscle contractions: a study using functional magnetic resonance imaging and synchronous urodynamics. *Int J Urol* 2014; 21: 169–174. IF 1,747.
- **4. místo** – Kocvara R, Sedlacek J, Drlik M, Dite Z, Belacek J, Fiala V. Unstented laparoscopic pyeloplasty in young children (1–5 years old): a comparison with a repair using double-J stent or transanastomotic externalized stent. *Journal of Pediatric Urology* 2014; (10), 1153–1159. IF 0,898.
- **5.–6. místo** – Krhut J, Hradilek P, Nemec D, Tvrdik J, Zapletalova O, Zvara P. Incidence of the urological tumours in patients suffering from multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2014; 130(3): 193–6. IF 2,474.
- **5.–6. místo** – Soukup V, Duskova J, Pesl M, Capoun O, Feherova Z, Zamecnik L, Hanus T, Babjuk M. The prognostic value of T1 bladder cancer substaging: a single institution Retrospective study. *Urol Int* 2014; 92: 150–156. doi: 10.1159/000355358, IF 1,426.
- **7. místo** – Macek P, et al. Prostate histoscanning in clinically localized biopsy proven prostate cancer: an Accuracy study. *Journal of Endourology*, Volume 28, Number 3, March 2014. IF 2,095.
- **8.–9. místo** – Krhut J, Gärtner M, Petzel M, Sykora R, Nemec D, Tvrdik J, Skoupa J. Persistence with first line anticholinergic medication in treatment-naïve overactive bladder patients. *Scand J Urol* 2014; 48(1): 79–83. IF 0,994.
- **8.–9. místo** – Krhut J, Mazanec R, Seeman P, Man-Gow T, Zvara P. Lower urinary tract functions in series of Charcot-Marie-Tooth neuropathy patients. *Acta Neurol Scand*. 2014; 129; 319–324. IF 2,474.
- **10. místo** – Hartmann I, Grepl M, Vidlar A, Smakal O, Vaclavik J, Frysak Z, Dolezel M, Student V. Outcomes of adrenalectomy in patients with

primary hyperaldosteronism – a single centre experience. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2014; 58(4): 583–590. IF 1,2.

- **11.–12. místo** – Hora M, Eret V, Stransky P, Travnicek I, Üрге T, Ferda J, Petersson F, Hes O. Position of LESS (Laparoendoscopic Single-site Surgery) nephrectomy in clinical practice and comparison (matched case-control study) with standard laparoscopic nephrectomy. Videosurgery Miniinv (Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques). 2014, 9(3): 371–379. IF 1,092.
- **11.–12. místo** – Hora M, Üрге T, Stransky P, Travnicek I, Pitra T, Kalusova K, Dolejšova O, Petersson F, Krcma M, Chłosta P. Laparoendoscopic Single-site Surgery (LESS) adrenalectomy – own experience and matched case-control study with standard laparoscopic adrenalectomy. Videosurgery Miniinv (Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques). 2014, 9(4): 596–60. IF 1,092.

sonografií naváděnou biopsií prostaty. Ces Urol 2014; 18(3): 225–233.

- **4. místo** – Novák K, Macek P, Vraný M, Pešl M, Vařová Z, Dvořáček J, Hanuš T. Endoskopická extraperitoneální radikální prostatektomie a její komplikace – vlastní zkušenosti z prvních 300 operací. Ces Urol 2014; 18(2): 119–127.
- **5. místo** – Chmelík F, Belej K, Köhler O, Kaplan O, Kočárek J, Drlík P, Brdlíková Š. Hodnocení absolutní indikace operační léčby BPH u pacientů s prokázanou cystolitiazou. Ces Urol 2014; 18(4): 310–315.
- **6. místo** – Král M, Látalová B, Grepl M, Hruška F, Čtvrtlík F, Tüdös Z, Rajmon P, Študent V. Perkutánní operace nefrolitiázy v Galdakao-modifikované supinační poloze. Ces Urol 2014; 18(2): 128–133.
- **7. místo** – Musil J, Bulíř D, Jandajsek J. Litotrypse extrakorporální rázovou vlnou – čtyřleté zkušenosti s elektromagnetickým litotryptorem Urontech URO-EMX. Ces Urol 2014; 18(3): 234–239.

KATEGORIE B

Původní vědecká práce publikovaná v časopise Česká urologie

- **1. místo** – nebylo uděleno
- **2. místo** – Šámal V, Müllerová J, Paldus V, Mečl J. Monitorace ztráty botulinumtoxinu při aplikaci do detruzoru – výsledky pilotní fáze studie. Ces Urol 2014; 18(1): 33–39.
- **3. místo** – Šobrová A, Eret V, Dolejšová O, Ferda J, Hes O, Pivovarčíková K, Hora M. Komparace multiparametrické magnetické rezonance se silou magnetického pole 3 Tesla s transrektální

KATEGORIE C

Monografie nebo postgraduální učební text (rozsahu min. 50 stran, s ISBN)

V této kategorii nebyla přihlášená žádná publikace.

Pravidla pro udílení cen ČUS za nejlepší publikaci, složení komise pro udílení cen ČUS a další podrobnosti jsou dostupné na: <http://www.cus.cz/pro-odborniky/vzdelavani/publikace/>

Výhercům blahopřejeme!

Zdravá pokožka a spolehlivá ochrana

Speciální vložky **MoliMed®** pro pohodlí
a jistotu Vašich pacientek s lehkou
inkontinencí



- **Spolehlivé**

Bezpečně pohltí moč i zápach

- **Diskrétní**

Anatomicky tvarované ve variantách
pro muže i pro ženy

- **Udržují pokožku zdravou**

Jemný antibakteriální povrch nedráždí pokožku
a eliminuje až 99,9% bakterií

Prodyšné materiály dovolují pokožce dýchat,
proto se nezapařuje



POVRCH
BEZ UMĚLÝCH
MATERIÁLŮ



Inkontinence

Vzorky ZDARMA pro nové pacienty žádejte na bezplatné
lince **800 100 333** nebo navštivte **www.hartmann.cz**



O krok dál
pro zdraví

WORKSHOP „MÍSTO BOTULINUMTOXINU V TERAPII DYSFUNKCÍ DOLNÍCH CEST MOČOVÝCH“

Jan Krhut^{1,2}

¹Urologické oddělení, FN Ostrava

²Katedra chirurgických oborů LF OU Ostrava

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:

Článek vznikl bez podpory, jedná se o nezávislý článek.

Ilustrační foto:

Autor

.....

Sekce urodynamiky, neuroulogie a urogynéologie při České urologické společnosti ČLS JEP uspořádala dne 16. září 2015 v Praze workshop na téma „Místo botulinumtoxinu v terapii dysfunkcí dolních cest močových“.

Organizátoři workshopu tím reagovali zejména na fakt, že botulinumtoxin byl v nedávné době oficiálně registrován i pro léčbu neurogenní a idiopatické hyperaktivity detruzoru.

Cílem workshopu bylo především shrnout dosavadní zkušenosti s touto léčbou v ČR a konfrontovat je se současnými poznatky „evidence based medicine“ a doporučeními mezinárodních odborných společností (Evropská urologická asociace, Mezinárodní společnost pro kontinenci).

Odborný program byl sestaven z přednášek urologů z Urologické kliniky 1. LF UK a VFN Praha,



Doc. MUDr. Zachoval, Ph.D., při přednášce na workshopu

Urologického oddělení Thomayerovy nemocnice Praha, Urologické kliniky LF UP a FN Olomouc, Urologického oddělení Nemocnice České Budějovice, Urologického oddělení Krajské nemocnice Liberec a Urologického oddělení FN Ostrava. Podrobně byla prezentována problematika techniky aplikace, délky trvání efektu, řešení evakuačních dysfunkcí po léčbě botulinumtoxinem apod. Jedna přednáška byla věnována rovněž praktickému postupu při preskripci botulinumtoxinu a otázce vykazování a úhrad této léčby. Velká pozornost byla věnována rovněž indikačním kritériím pro léčbu botulinumtoxinem a výběru vhodných pacientů. Program byl doplněn rovněž rozbohem klinických kazuistik, do jejichž řešení se aktivně zapojilo celé auditorium. Velký prostor byl tradičně věnován diskuzi, která pokračovala neformálně i po ukončení celého workshopu.

Celý workshop se tradičně konal v přátelské a neformální atmosféře. Vzhledem k velmi pozi-

tivním ohlasům od účastníků workshopu bezprostředně po jeho ukončení budou organizátoři nejspíše zvažovat opakování této akce. Stále totiž zůstává řada nejasností, které by si zasloužily v budoucnu pozornost – ať už se jedná o legislativní otázky spojené s touto léčbou nebo o problematiku závislosti délky trvání účinku na dávce. Otázkou ke zvážení je rovněž případné vytvoření celostátního registru pacientů léčených botulinumtoxinem v urologických indikacích, který by umožnil smysluplné hodnocení dlouhodobé efektivity a bezpečnosti této léčby v našich podmínkách a poskytnul data pro budoucí jednání s plátcí zdravotní péče.

Děk za úspěch setkání patří především všem přednášejícím a diskutujícím, ale rovněž České urologické společnosti ČLS JEP a dalším partnerům, kteří konání této akce podpořili.

Za organizátory J. Krhut
2. 10. 2015

Prostamol[®] UNO[®]

Serenoový extrakt

PRO MUŽE S MÍRNÝMI AŽ STŘEDNĚ TĚŽKÝMI PŘÍZNAKY BHP¹

Studie prokázaly, že lék Prostamol UNO

- zlepšuje příznaky u BHP¹
- měřitelně zlepšuje Q_{max} a RUV^{2,3,4}
- má dobrý profil snášenlivosti^{2,3,4}
- nenarušuje sexuální funkce⁵



Nečekejte, jedněte včas

Zkrácená informace o přípravku Prostamol UNO Složení: Serenoae extractum (9-11:1) 320 mg v 1 měkké tobolce. **Indikace:** Mírní obtíže při benigní hyperplazii prostaty I. a II. stupně. **Farmakodynamické vlastnosti:** Extrakt z plodů Serenoy blokuje vazbu dihydrotestosteronu na receptor a inhibuje působení 5- α -reduktázy. Další faktory, které mohou mít vliv na inhibici zbytnění prostaty, jsou: inhibice vazby prolaktinu na receptory a narušení procesu přenosu signálu, protizánětlivé působení následkem inhibice 5-lipoxygenázy, inhibice proliferace epitelu prostaty, antiedematózní účinek. **Dávkování:** 1x denně 1 měkkou tobolku po jídle, vždy ve stejnou denní dobu. Měkké tobolky se polykají celé a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny. Délka léčby závisí na povaze, závažnosti a průběhu onemocnění a není časově omezena. Pro úspěšnost léčby je důležité zejména pravidelné užívání přípravku každý den. Zlepšení obtíží lze očekávat až po cca 30 dnech. Může trvat až 3 měsíce, než je dosaženo plné účinnosti přípravku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na složky přípravku. **Upozornění:** Prostamol UNO zlepšuje obtíže při hyperplazii prostaty a zřejmě zabraňuje dalšímu zbytnění tkáně prostaty. Proto by měl pacient navštěvovat pravidelně lékaře. Zvláštní opatření je zapotřebí: – pokud se objeví krev v moči nebo spermatu, – pokud pacient trpí neustálým odkapáváním moči (inkontinence z přeplnění močového měchýře), – pokud pacient pociťuje bolestivé nutkání močit doprovázené náhlou neschopností vymočít se (akutní retence moči), – pokud pacient pociťuje bolesti kostí nebo k výše uvedeným příznakům I. nebo II. stádia benigní hyperplazie prostaty ještě trpí nechtěným, hubne nebo má horečku. Uvedené příznaky mohou doprovázet nádorové onemocnění prostaty nebo močového měchýře. Před zahájením léčby přípravkem Prostamol UNO je doporučeno věnovat zvýšenou pozornost následujícím stavům: – pokud pacient trpí výše uvedenými obtížemi s močením a zároveň má infekci močových cest, urolitiázu nebo je-li silný kuřák. U kuřáků existuje vyšší riziko nádorového onemocnění močových cest. – pokud se nádor nebo tzv. familiární nádor prostaty objevil u blízkých příbuzných pacienta. **Nežádoucí účinky:** Vzácné: žaludeční obtíže. **Balení:** 30, 60 nebo 90 měkkých tobolek. **Držitel registrace:** Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Berlín, Německo. **Reg. číslo:** 94/437/00-C **Datum poslední revize:** 29. 7. 2015. Přípravek je vydáván i bez lékařského předpisu a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Před předepsáním si přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku.** **URČENO POUZE ODBORNÍKŮM VE SMYSLU ZÁKONA 40/1995 SB.**

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Berlin-Chemie/A. Menarini Ceska republika s.r.o.
Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4
tel.: 267 199 333, fax: 267 199 336
e-mail: office@berlin-chemie.cz

TISKOVÁ KONFERENCE ČESKÉ UROLOGICKÉ SPOLEČNOSTI NA TÉMA RAKOVINA PROSTATY

Foto:

Agentura Ami Communications

.....

Historicky první tisková konference ČUS ČLS JEP se konala 9. prosince 2015. Za odbornou společnost na setkání s novináři vystoupil předseda společnosti prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc., sekretář doc. MUDr. Roman Zachoval, Ph.D., a 2. místopředsedkyně MUDr. Michaela Matoušková. Jako host přijal pozvání mezi řečníky doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D., ředitel Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky.

Tiskové konference se kromě zástupců odborné veřejnosti zúčastnil také pacient se zkušeností s onemocněním prostaty, pan JUDr. Oldřich Vacek. Spolu s dalšími pacienty stál u zrodu Klubu pacientů s urologickým onemocněním (www.uroklub.cz).

Informace o rakovině prostaty přilákaly více než 20 novinářů z řady celostátních tištěných i internetových periodik pro laickou i odbornou veřejnost. Na TV Barrandov byla v hlavní zpravodajské relaci odvysílána reportáž z tiskové konference, včetně rozhovorů se zúčastněnými odborníky i pacientem.

Tisková zpráva

Praha, 9. prosince 2015 – I přes velké komunikační kampaně typu Movember je povědomí české veřejnosti o rakovině prostaty stále velmi nízké. Vyplývá to z průzkumu společnosti STEM/MARK a průzkumu provedeného na portálu Žena-in.cz. Rakovina prostaty je přitom nejčastější onkologické onemocnění u mužů. Výskyt zhoubného

nádoru prostaty se navíc trvale zvyšuje – od roku 2012 zaznamenal nárůst o 35 %, trend zvyšování počtu pacientů trpících tímto onemocněním předpokládají odborníci i do budoucna.

Rakovina prostaty je onemocnění, které v posledních letech v mužské populaci rapidně stoupá. Tento trend bude navíc podle odhadů pokračovat i v budoucnu. „Z nově dostupných dat Národního onkologického registru (NOR) a mezinárodní studie EUROCARE 5 vyplývá, že výskyt zhoubného nádoru prostaty se trvale zvyšuje, nicméně osud pacientů a jejich dosahované přežití se zlepšují. Počet nově vzniklých případů rakoviny prostaty průměrně meziročně vzrostl od roku 2008 do roku 2013 o 6 %. A tento trend i nadále pokračuje,“ uvádí doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D., ředitel Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky. „Zatímco v roce 2013 v České republice žilo přibližně 44 000 mužů, kteří rakovinu prostaty měli nebo ji v minulosti prodělali, pro rok 2015 se předpokládá výskyt překračující číslo 59 000 – to představuje nárůst o 35 %,“ doplňuje doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

Poskytovatelé zdravotní péče v ČR musí být na tento nárůst připraveni. „Urologové hrají klíčovou roli v diagnostice i léčbě rakoviny prostaty. Náš obor tak musí být po stránce personální schopen zajistit všem pacientům adekvátní péči. S nárůstem počtu pacientů přitom musí v budoucnu počítat i úhradové vyhlášky,“ uvedl prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc., předseda České urologické společnosti a přednosta Urologické kliniky 2. LF UK a FN Motol.

Průzkum agentury STEM/MARK potvrdil, že českým mužům stále chybí informace o rakovině prostaty. Podle šetření považují 2/3 Čechů svou informovanost o onemocnění za nedostatečnou.



Obr. 1. Doc. Dušek, doc. Zachoval a prof. Babjuk na setkání s novináři prezentovali aktuální data o rakovině prostaty

Figure 1. Doc. Dušek, doc. Zachoval and prof. Babjuk presented current data on prostate cancer at a meeting with journalists



Obr. 2. MUDr. Michaela Matoušková doplnila informace o možnostech léčby rakoviny prostaty

Figure 2. MUDr. Michaela Matoušková providing additional information on the treatment options for prostate cancer

Celkem 88 % respondentů pak uvedlo, že mají pouze povrchní znalosti o nemoci nebo znají jen název onemocnění. Komunikační kampaně typu Movember pak sice u veřejnosti méně zvýší zájem o informace o nemoci, nicméně nemotivují již muže k samotné návštěvě lékaře a podstoupení preventivní prohlídky. Podle průzkumu na portálu Žena-in.cz kampaň Movember motivovala 52,5 % respondentů k tomu, aby si o onemocnění zjistili



Obr. 3. JUDr. Oldřich Vacek z pacientské organizace Klub pacientů s urologickým onemocněním

Figure 3. JUDr. Oldřich Vacek from the „Klub pacientů s urologickým onemocněním (Urology Disease Patient Club)“ patient organization

více informací. Většinu dotazovaných (69 %) ale kampaň nepodnítila k tomu, aby si zašli na preventivní prohlídku. „Zvýšení informovanosti české veřejnosti o rakovině prostaty je proto naším velkým cílem do budoucna,“ doplnil doc. MUDr. Roman Zachoval, Ph.D., sekretář České urologické společnosti a přednosta Urologického oddělení Thomayerovy nemocnice.

ANDROLOGIE V UROLOGICKÉ PRAXI – ZPRÁVA O PRŮBĚHU SYMPOZIA

Libor Zámečník

Předseda Andrologické sekce ČUS ČLS JEP

Kontaktní adresa:

MUDr. Libor Zámečník, Ph.D., FEBU, FECSM
Urologická klinika VFN a 1. LF UK Praha
Ke Karlovu 6, 128 08 Praha
libor.zamecnik@vfn.cz

Střet zájmů: žádný

Prohlášení o podpoře:

Článek vznikl bez podpory, jedná se o nezávislý článek.

.....

Díky významné podpoře České urologické společnosti ČLS JEP, České akademii urologie a významné podpoře firmy Lilly a ostatních sponzorů se ve dnech 25.–26. 9. 2015 v Mikulově uskutečnilo odborné sympozium Andrologie v urologické praxi.

Když se v lednu 2015 začala tato akce připravovat, zlí jazykové tvrdily, že není vůbec jasné, kolik z českých urologů má o andrologii zájem, kolik z nich ji provozuje a tedy pro kolik kolegů a kolegyň nakonec celou akci zorganizujeme. Náš optimismus, který byl na místě po oslovení případných přednášejících (s výjimkou byla reakce okamžitá a pozitivní), se potvrdil po zahájení registrace. Velmi rychle naplněná kapacita nás utvrdila v tom, že o podobnou akci je zájem a připravený odborný program tak bude skýtat dostatek prostoru k tomu, aby si každý našel příspěvky, které využije v každodenní praxi.

Mám za to, že andrologie, ač obor široký, by i nadále měla zůstat zastřešena urologem, a věřím, že k tomuto závěru vedlo i naše setkání, diskuze nejen mezi urology, ale také se špičkovými odborníky sexuologie a interní medicíny.

Ačkoli byla akce naplánována i s pěkným počasím, to nám nakonec nepříšlo, ale možná i proto zcela naplněný sál měl možnost sledovat přednášky uvedené v programu.

Osobně si vážím všech, kteří vážili cestu a trávili svůj čas nad odbornými tématy; odměnou jim byly opravdu excelentní přednášky, které přinesly průřezem pohled na celé spektrum andrologických problémů a jejich praktické řešení v klinické praxi.

Páteční společná večeře byla velmi příjemným setkáním zúčastněných a jak jinak, diskutovalo se i o andrologických problémech (převážně nevážně...).

To, že se akce účastnilo 118 osob (včetně přednášejících) a 23 zástupců firem (kterým ještě jednou děkujeme), je nám dokladem toho, že témata byla jistě atraktivní a věřím, že pokud bude možnost, v tak velkém počtu se opět sejdeme s „obcí andrologů“ a třeba znovu v Mikulově.

Nemalé poděkování chci vyjádřit doc. MUDr. J. Krhutovi, Ph.D., as. MUDr. Aleši Petříkovi, Ph.D., a také paní Lucii Hadravové (a firmě Amepa) za podporu a bezchybnou pomoc při organizaci sympozia.

MUDr. Libor Zámečník, Ph.D., FEBU, FECSM
Předseda Andrologické sekce ČUS ČLS JEP
18. 12. 2015

Nemá váš pacient s ED také symptomy LUTS-BPH?



2 problémy 1 řešení

Cialis 5mg denně je jediný lék schválený k léčbě ED a LUTS-BPH.¹

První kombinovaná léčba ED a LUTS-BPH v jednom¹

- Prověřená účinnost a bezpečnost²
- Zlepšení LUTS-BPH porovnatelné s tamsulosinem 0,4 mg/d³
- Možnost mít sex kdykoli přijde ta správná chvíle⁴

Zkrácená informace o přípravku CIALIS 5 mg potahované tablety:

Účinná látka: tadalafilum. **Indikace:** Léčba erektilní dysfunkce (ED) u dospělých mužů. K dosažení účinku pro léčbu ED je nezbytné sexuální dráždění. Léčba známek a příznaků benigní hyperplazie prostaty (BPH) u dospělých mužů. **Dávkování a způsob podání:** K perorálnímu užití. **ED u dospělých mužů:** U pacientů, kteří předpokládají častější užívání přípravku CIALIS (tj. alespoň dvakrát týdně), může být vhodné zvážit dávkování 5 mg jednou denně. Dávku možno snížit na 2,5 mg denně dle snášenlivosti. Vhodnost kontinuálního podávání jednou denně se má pravidelně přehodnocovat. **BPH u dospělých mužů:** Doporučená dávka je 5 mg/den, nezávisle na jídle. U dospělých mužů léčených jak pro BPH, tak i pro ED, je doporučená dávka 5 mg jednou denně. U pacientů netolerujících při léčbě BPH dávku 5 mg by se měla zvážit jiná léčba. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin se podávání tadalafilu jednou denně nedoporučuje. Podávání tadalafilu jednou denně nebylo vyhodnocováno u pacientů se závažnou poruchou funkce jater. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na tadalafil anebo pomocné látky. Současné použití s organickými nitráty v jakékoliv formě a s ricogivátem*. Pacienti s onemocněním srdce, pro které není sexuální aktivita vhodná. Infarkt myokardu v uplynulých 90 dnech, nestabilní angina pectoris nebo anginózní bolesti při pohlavním styku, srdeční selhání (NYHA 2 a závažnější) v posledních 6 měsících, neléčené poruchy rytmu, hypotenze (<90/50 mm Hg) nebo neléčená hypertenze, cévní mozková příhoda v uplynulých 6 měsících. Ztráta zraku na jednom oku v důsledku nearterické přední ischemické neuropatie optiku (NAION). **Zvláštní upozornění:** Před zahájením léčby je třeba posoudit kardiovaskulární stav, a v případě léčby BPH je třeba vyloučit karcinom prostaty. Tadalafil má vazodilatační vlastnosti způsobující mírné a přechodné snížení krevního tlaku; kombinace s alfa-1-blokátory může vést k hypotenzii. Na začátku léčby zvážit úpravu dávky antihypertenzivní terapie. Kombinace s doxazosinem se nedoporučuje. V případě náhle vzniklé poruchy zraku přerušit léčbu a vyhledat lékaře. U pacientů s jaterní insuficiencí zvážit poměr prospěchu a rizika. Opatrnost u pacientů s anatomickými deformacemi penisu anebo s predispozicí k priapismu. Erektce přetrvávající déle než 4 hodiny - neodkladně vyhledat lékařskou pomoc. Nepoužívat tadalafil v kombinaci s jinými přípravky k léčbě ED. Přípravek obsahuje laktózu. **Interakce:** Opatrnost s inhibitory CYP3A4, protože mohou zvyšovat plazmatické hladiny tadalafilu a výskyt nežádoucích účinků. Induktory CYP3A4 mohou snižovat plazmatickou hladinu tadalafilu. Riziko snížení krevního tlaku při užívání antihypertenziv. V život ohrožující situaci lze podat nitráty nejdříve 48 hodin od podání tadalafilu, pod přímým lékařským dohledem. Opatrnost při podávání s inhibitory 5-alfa-reduktázy. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji bolest hlavy, dyspepsie, bolest zad, svalů a končetin, návaly, zduření nosní sliznice a gastroezofageální reflux, jejichž výskyt narůstal se zvyšující se dávkou. **Těhotenství a laktace:** CIALIS není indikován k použití u žen. **Balení:** 28x5mg; **Výdej přípravku** je vázán na lékařský předpis a není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Uchovávejte** při teplotě do 25°C. **Registrační číslo:** EU/1/02/237/008; **Datum revize textu:** 14.8.2015. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Eli Lilly Nederland B.V. Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Nizozemsko. **Před předepsáním přípravku si pečlivě prostudujte úplné znění Souhrnu údajů o přípravku, které obdržíte na adrese:** ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobeřežní 12, 186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111, fax: 234 664 891. *Všimněte si prosím změn v souhrnu údajů o přípravku.

ED = erektilní dysfunkce

LUTS-BPH = symptomy dolních močových cest při benigní hyperplazii prostaty

Literatura: 1. SPC Cialis 5mg 2013. 2. Wrishko R et al. Safety, efficacy and pharmacokinetic overview of low-dose daily administration of tadalafil. J Sex Med 2009; 6:2039–2048. 3. Oelke M. et al. Monotherapy with Tadalafil or Tamsulosin Similarly Improved Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia in an International, Randomised, Parallel, Placebo-Controlled Clinical Trial, EuroUrol 2012; 61: 917–925. 4. Costa P et al. Tadalafil once daily in the management of erectile dysfunction: patient and partner perspectives. Patient preference and Adherence 2009; 3: 105–111.



ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobeřežní 12, 186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111

Lilly

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, kteří jsou asymptomaticí nebo mírně symptomaticí po selhání androgen deprivace terapie a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována; u jejichž onemocnění došlo k progresi při nebo po léčbě docetaxelem. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 160 mg (čtyři 40mg 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 antikoagulační 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. U pacientů se závažnou poruchou jater bylo zjištěno zvýšení poločasů léku, klinický význam zůstává neznámý. 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). Současné podávání enzalutamidu nemělo žádný klinický významný účinek na farmakokinetiku intravenózně podávaného docetaxelu. **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 u 0,4 % pacientů léčených enzalutamidem a u 0,1 % pacientů léčených placebem. **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 3 roky. **Poslední revize textu:** 06/2015. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý

přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, podmínky viz www.sukl.cz. Před předepsáním se seznáme 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, 18600 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).