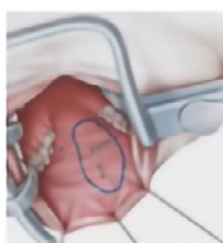
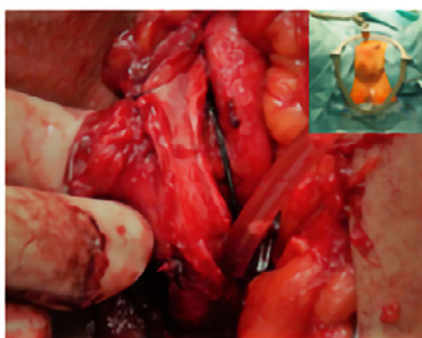


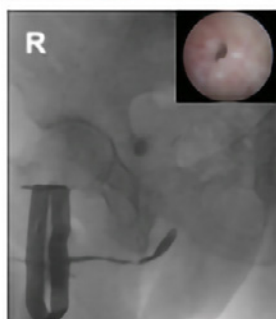
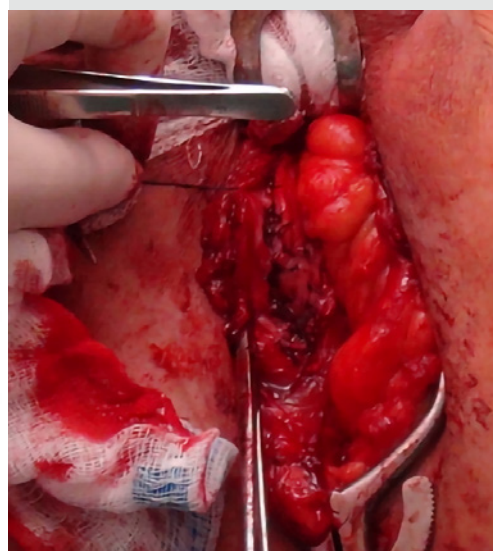
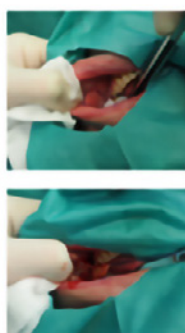
Česká urologie

CZECH UROLOGY

2022 | ročník/volume 26 | číslo/number 3 | září | ISSN 2336-5692



Asadi & Samir, J. Neurosurg. 141 (2024) 1-10
Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA, USA
doi:10.3171/2024.1.JNEURO.141.1.1



Časopis České urologické společnosti ČLS JEP





Lék pro pacienty s LUTS/BPH, kteří adekvátně
nereagují na léčbu monoterapií.¹

Vážené kolegyně a kolegové,

jsem velmi potěšen, že po dlouhé době, kdy jsme se nemohli společně potkat na větším fóru, Vás mohu konečně ve dnech 19. až 21. října 2022 pozvat na 68. výroční konferenci ČUS do Olomouce. Setkání bude prezenční, osobní, živé. Pevně věřím, že nedojde ke zhoršení epidemiologické situace, která by konání akce opět zhatila.

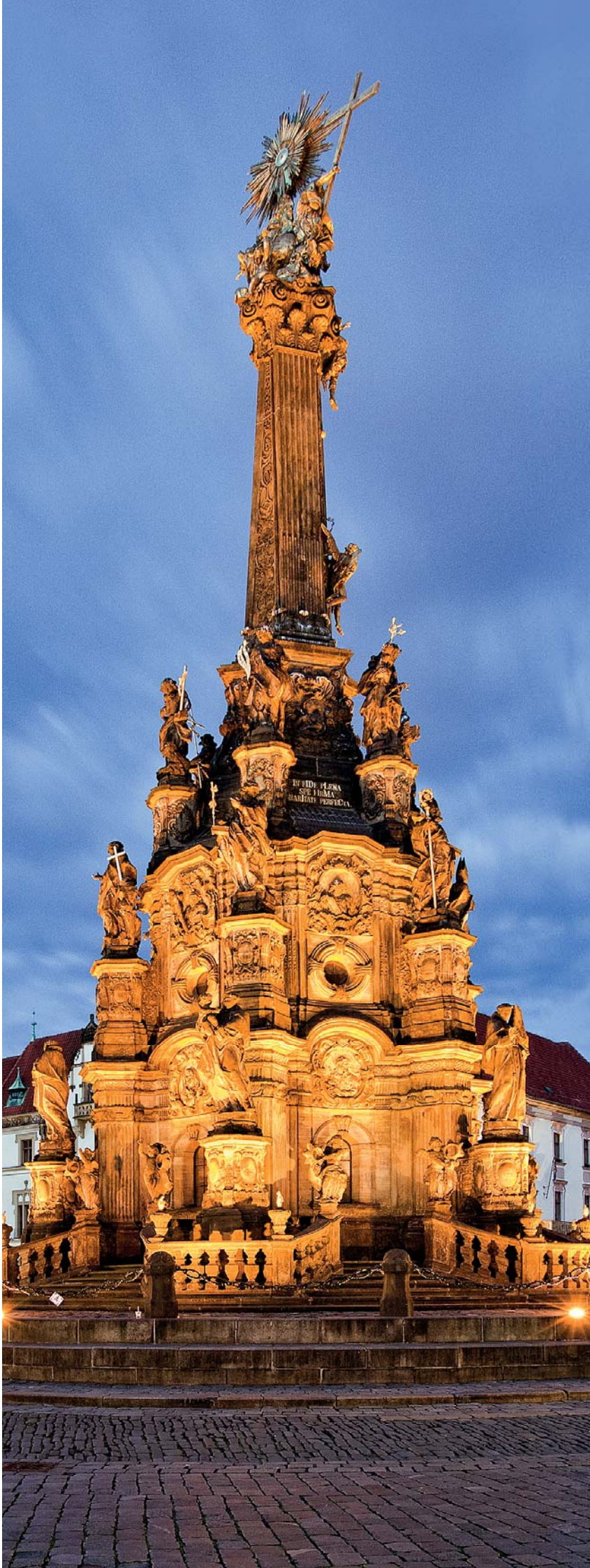
Těšit se můžete na tradiční kongresové schéma, účast přislíbili špičkoví a inspirativní odborníci z řad urologů českých, slovenských, ale i zahraničních. Nejdůležitější však bude možnost přátelského setkání široké urologické obce. Proto pevně věřím ve Vaši hojnou účast.

Kromě hodnotného a poutavého vědeckého programu si jistě najdete čas i na prohlídku podzimní Olomouce, města s dlouhou a pestrou historií. Sídla univerzity, arcibiskupství, vojenské posádky, špičkových sportovních klubů. Ucelené historické jádro, které je svou velikostí druhé největší po Praze, je plné kostelů, nádherných zákoutí i příjemných restaurací. Pokusíme se pro Vás připravit i pestré kulturní vyžití.

Přijměte tedy, prosím, pozvání do Olomouce, budeme se na Vás všechny těšit.

Igor Hartmann

prezident 68. výroční konference ČUS



Obsah

Editorial

Ivan Minčík 160

VIDEO



Retroperitoneoskopická roboticky asistovaná resekce tumoru ledviny – kazuistika

Václav Krejčí, Kamil Belej, František Chmelík, Jiří Heráček, Miroslav Záleský 162

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Aktuální pohled na roli imunoterapie v onkourologii

Jiřina Bartůňková, Zuzana Střížová, Daniel Smrž 165

Intravezikální, radiofrekvencí indukovaná chemohypertermie v léčbě svalovinu neinfiltujících nádorů močového měchýře

Jitka Kuncová 174

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Hodnocení bolestivosti transperineální biopsie prostaty v lokální anestezii

Jiří Stejskal, Vanda Adamcová, Roman Zachoval 186

Substituční uretroplastika zadní penilní a bulbární uretry štěpem z bukální sliznice

Tomáš Ůrge, Olga Dolejšová, Jiří Kouba, Milan Hora 193

KAZUISTIKA

Náhodný záchyt Zinnerova syndromu u mladého muže

Adam Hudec 202

NEKROLOG

Nekrolog prof. MUDr. Ondřej Hes, Ph.D.

Michal Michal 206

INFORMACE

Zpráva z 37. výroční konference EAU v Amsterdamu

Adriana Bartoš Veselá, Jiří Kolář, Barbora Bendová 208

S Actreen® žiji naplno

KOMPLEXNÍ PORTFOLIO MOČOVÝCH KATÉTRŮ
PRO DOSPĚLÉ A DĚTI



Proč používat katétrý Actreen®

Maximálně bezpečné, ekologické a zdravotně nezávadné

Lubrikační vlastnosti zůstávají zachovány při teplotách -20 až +55 °C

Garance lubrikace minimálně 60 minut po otevření balení

Komfortní, velmi snadná aplikace

Diskrétně balené, lehké a skladné



Katétrý Actreen® jsou zdravotnické prostředky. Před použitím si prosím pečlivě přečtěte návod k použití, neboť tento obsahuje důležité informace včetně možných rizik spojených s používáním daných zdravotnických prostředků.

B. Braun Medical s.r.o. | info@bbraun.cz | www.bbraun.cz



Šetrné k životnímu prostředí



Actreen linka B. Braun
+420-777 363 343

Informační linka pro cévkující se pacienty
Provoz patientské linky ve všední dny v čase 9–16 hodin

Content

Editorial

Ivan Minčík	160
-----------------------	-----

VIDEO



Robotically assisted retroperitoneoscopic renal tumor resection – case report

Václav Krejčí, Kamil Belej, František Chmelík, Jiří Heráček, Miroslav Záleský	162
---	-----

REVIEW ARTICLES

Current overview of the role of immunotherapy in onco-urology

Jiřina Bartůňková, Zuzana Střížová, Daniel Smrž	165
---	-----

Intravesical, radiofrequency-induced chemohyperthermia in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer

Jitka Kuncová	174
-------------------------	-----

ORIGINAL ARTICLES

Evaluation of pain of transperineal prostate biopsy under local anaesthesia

Jiří Stejskal, Vanda Adamcová, Roman Zachoval	186
---	-----

Buccal mucosal graft substitution urethroplasty of posterior penile and bulbar urethra

Tomáš Ůrge, Olga Dolejšová, Jiří Kouba, Milan Hora	193
--	-----

CASE REPORTS

Case report of incidentally diagnose Zinner syndrome in a young man

Adam Hudec	202
----------------------	-----

OBITUARY

Memories prof. Ondřej Hes, MD, Ph.D.

Michal Michal	206
-------------------------	-----

INFORMATION

Report from 37th EAU Annual Congress in Amsterdam

Adriana Bartoš Veselá, Jiří Kolář, Barbora Bendová	208
--	-----

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

prof. MUDr. Jan Krhut, Ph.D. / Urologická klinika LF OU a FN Ostrava

prof. MUDr. Viktor Soukup, Ph.D. / Urologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D. / Oddělení onkourologie, Masarykův onkologický ústav Brno

prof. 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

prof. 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 Doležal, Ph.D. / Oddělení onkologické urologie, Masarykův onkologický ústav Brno

prof. dr hab. n. med. Tomasz Drewna, FEBU / Urology Department, Nicolaus Copernicus Hospital, Bydgoszcz, 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 / Altnagelvin Area Hospital Western Health and Social Care Trust, Londonderry, 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

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

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

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

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

MUDr. Michaela Matoušková / Urocentrum Praha

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

PD Dr. habil. Vladimír Novotný, Ph.D. / Urologische klinik, Städtisches Klinikum Görlitz

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

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

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

doc. MUDr. Kristýna Pivovarová, Ph.D. / Šiklův patologicko-anatomický ústav, LF UK a FN Plzeň

MUDr. Jan Schraml, Ph.D. / Klinika urologie a robotické chirurgie Fakulty zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně

a Krajské zdravotní, a. s. – Masarykovy nemocnice Ústí nad Labem

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

prof. MUDr. Ján Švihra, Ph.D. / Urologická klinika JLF UK a UNM, Martin, Slovenská republika

doc. MUDr. Peter Weibl, Ph.D. / Urologie, Landeskrankenhaus Korneuburg, Rakousko

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

Peter Zvara, M.D., Ph.D. / Department of Urology and Biomedical Laboratory, University of Southern Denmark Odense, Denmark

Česká urologie

2022 – ročník/volume 26

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: Michal Bajnok, DTP Solen

Inzerce: Mgr. Veronika Črepová, Urologická klinika UK 3. LF a Thomayerova nemocnice,

Václavská 800, 140 00 Praha 4, sekr@cus.cz

Redakční uzávěrka tohoto čísla: 12. 9. 2022



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

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

EDITORIAL

Pred niekoľkými rokmi nikto z nás netušil, aké turbulentné obdobie zažijeme po roku 2020. Nielenže prišiel COVID-19, ktorý stále ohrozuje zdravie a životy ľudí na celom svete, no v súčasnosti všetci s obavami očakávame, čo prinesie hrozná vojna na Ukrajine a z nej plynúca energetická kríza, ktorá aktuálne nemá riešenie. Zloba, ktorá sa valí na Európu a zvyšok sveta z východu, je intenzívna a mení naše predstavy o pokojnom živote. V mnohých krajinách sa sústreďuje pozornosť na témy týkajúce sa zvýšenia výdavkov na zbrojenie, čo zákonite prinesie menej prostriedkov na zdravotnú starostlivosť. O najhorších scenároch tohto vývoja radšej pomlčím. Napriek všetkým negatívnym okolnostiam sa reálny život nedá zastaviť. Našťastie aj v tomto nepriaznivom období panuje medzi zdravotníkmi pozitívne myslenie a odhodlanie robiť zmysluplné rozhodnutia a činy.

Rýchlo sme si zvykli na nový formát odborných podujatí pomocou webových prenosov. Tzv. distančné vzdelávanie počas „covidovej karantény“ zahŕňovalo v rámci Slovenskej urologickej spoločnosti aj viaceré väčšie podujatia, ako napríklad 27. výročnú konferenciu SUS, resp. IV. onkologické multidisciplinárne sympóziu. Celkovo bolo na týchto dvoch podujatiach registrovaných online vyše 1 200 účastníkov, čo svedčilo nielen o obrovskom záujme o odborné informácie, ale aj o tom, že vo sfére sociálnych kontaktov sme sa chceli aspoň na diaľku stretnúť, vidieť sa a niečo si povedať. Podobne prebiehali alebo boli dokonca zrušené mnohé podujatia Európskej urologickej spoločnosti. Našťastie obdobie úplného zákazu hromadných podujatí nedávno skončilo a aj napriek takmer stopercentne fungujúcej elektronickej forme komunikácie sa od jarných mesiacov tohto roku naplno rozbehli prezenčné formy, na ktoré sme boli všetci roky zvyknutí. Eufória a nadšenie z osobných stretnutí vytvorili úžasnú pracovnú a spoločenskú atmosféru na všetkých prezenčných odborných podujatiach, na ktorých som sa mal možnosť nedávno zúčastniť (CEM, 1.–2. apríl 2022,

Viedeň; KNOU 2022, 13.–14. máj, Praha; Konferencia Slovenskej spoločnosti radiačnej onkológie, 20.–21. máj 2022; 29. výročná konferencia SUS, 8.–10. jún 2022, Šamorín; 37. výročný kongres EAU v Amsterdame, 1.–4. júl 2022). Na týchto podujatiach sa zreteľne ukázalo, že virtuálna komunikácia nemôže nahradiť osobné kontakty, preto sa všetci veľmi tešíme na ďalšie podobné aktivity včítane 68. výročnej konferencie ČUS v Olomouci v októbri tohto roku.

V júni 2022 absolvovala Slovenská urologická v poradí druhé „elektronické voľby“ do výboru SUS. Výsledky volieb sú uverejnené na webovej stránke SUS (www.sus.sk). Nový výbor SUS je z personálneho hľadiska pokračovaním predchádzajúcej garnitúry s tromi novými členmi z akademických pracovísk. Potvrdenie kontinuity je pre výbor SUS zaväzujúce, tým viac, že SUS sa od roku 2018 transformovala na občianske združenie, ktoré je dobrovoľnou, mimovládne a ekonomicky nezávislou odbornou-vedeckou organizáciou a je naďalej kolektívnym členom Slovenskej lekárskej spoločnosti. Hlavným poslaním SUS o. z. je rozvoj odbornej úrovne urológie. Slovenská urologická spoločnosť je počtom malá (302 členov, z toho 100 urológov do 40 rokov, počet rezidentov 51), no „húževnatá“ odborná spoločnosť (20 lôžkových pracovísk, 110 neštátnych urologických ambulancií). Intenzívne sa snažíme držať krok s okolitými krajinami, ale spolupráca najmä s Českou urologickou spoločnosťou je pre nás historicky najdôležitejším zdrojom inšpirácií. Pre slovenských urológov je česká urológia v mnohom príkladom, kam by sme mali smerovať naše snahy pri realizácii toho, čo chceme na Slovensku zlepšiť, a to nielen na profesijnej úrovni, ale aj z hľadiska postavenia lekárov v spoločnosti. Úprimne sa tešíme, že česká urológia má vynikajúcu úroveň, pričom v niektorých oblastiach výrazne predbehla slovenskú urológiu. Týka sa to najmä robotickej chirurgie, v ktorej SR výrazne zaostáva (14 centier v ČR, jediné centrum v SR). Očakávame, že v nadväznosti na čerpanie európskych peňazí na zdravotníctvo sa v projekte, ktorý ministerstvo zdravotníctva nazvalo

Optimalizácia siete nemocníc (OSN), v blízkej budúcnosti zlepší aj materiálno-technické vybavenie slovenských lôžkových urologických pracovísk. Na detailoch tohto projektu intenzívne pracoval aj výbor SUS, pričom sme predložili zásadné návrhy rozvoja slovenskej urológie. S opatrným potešením vnímame, že všetky naše návrhy boli schválené, no čakáme, ako na konci dňa rozhodnú naši politici. Bohužiaľ, politická situácia na Slovensku je opäť turbulentná a nedá sa odhadnúť, ako to všetko skončí.

Novozvolený výbor SUS čaká v najbližšom období mnoho práce. Okrem tradičných úloh, ako je zabezpečenie kontinuity postgraduálneho vzdelávania, sa chceme popasovať s tvorbou a etablovaním štandardných diagnostických a liečebných postupov v urológii, ktoré stále nemáme. Za túto situáciu v SR nesie plnú zodpovednosť naše MZ, ktoré nechce pochopiť, že hlavným podkladom na vytvorenie štandardov by mali byť odporúčania Európskej urologickej asociácie (EAU guidelines). Nechceme podliezať latku a vytvárať nejakú sloven-

skú verziu klinických návodov, ktorá bude vzdialená od európskeho štandardu.

V tejto zložitej situácii sa tešíme z toho, že česká urológia neprestala úzko spolupracovať so slovenskými urológmi, veľmi si vážime nadštandardné vzájomné kontakty a pomoc. Zloženie nového výboru Slovenskej urologickej spoločnosti je garanciou, že v tejto vzájomnej spolupráci budeme naďalej zmysluplne pokračovať, zároveň sa tešíme na všetky ďalšie spoločné projekty a podujatia. V budúcom roku bude Slovenská urologická spoločnosť 14.–16. júna organizovať jubilejnú 30. výročnú konferenciu v Prešove. Už teraz Vás všetkých srdečne pozývame na toto podujatie.

*doc. MUDr. Ivan Minčík, PhD.
laureát Medaily prof. E. Hradce,
čestný člen ČUS
prezident Slovenskej urologickej
spoločnosti, o. z.
15. 8. 2022*



Retroperitoneoskopická roboticky asistovaná resekce tumoru ledviny – kazuistika

Robotically assisted retroperitoneoscopic renal tumor resection – case report

Václav Krejčí¹, Kamil Belej^{1,2}, František Chmelík¹, Jiří Heráček¹, Miroslav Záleský^{1,3}

¹Urologické oddělení a Centrum robotické chirurgie, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

²Urologická klinika VFN a 1. LF UK Praha

³Urologická klinika FNKV a 3. LF UK Praha

Došlo: 13. 7. 2022

Přijato: 21. 8. 2022

Kontaktní adresa:

MUDr. Václav Krejčí

Urologické oddělení a Centrum robotické chirurgie Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice,

U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha

e-mail: krejci.vaclav@uvn.cz

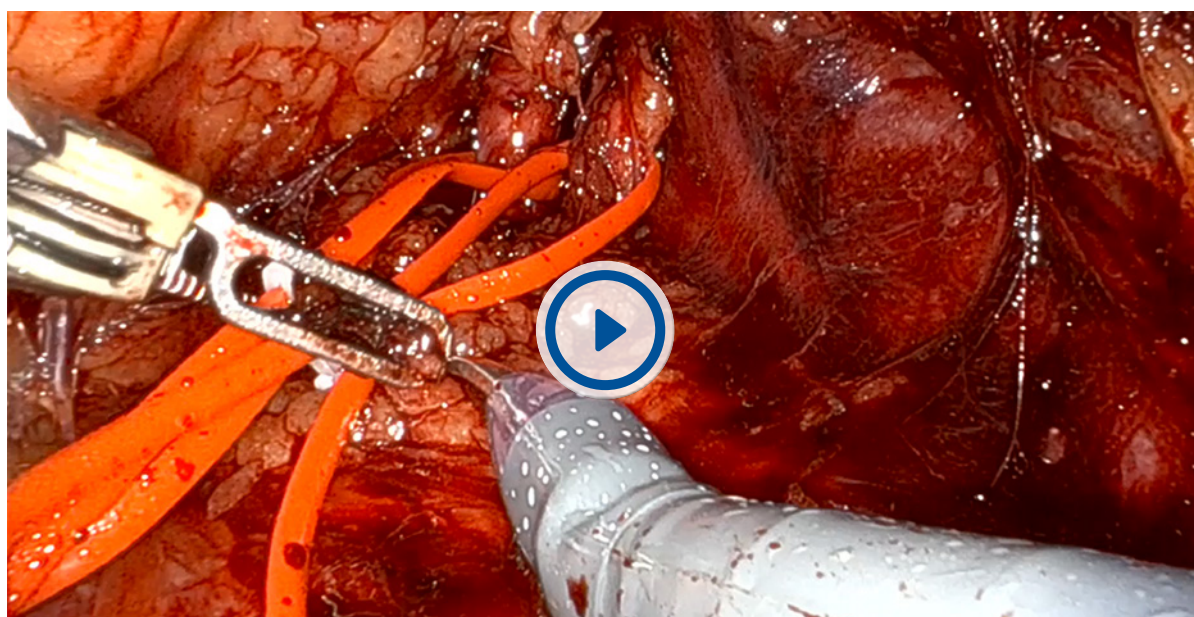
Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Nezávislý článek.

SOUHRN

Krejčí V, Belej K, Chmelík F, Heráček J, Záleský M. Retroperitoneoskopická roboticky asistovaná resekce tumoru ledviny – kazuistika.

Úvod: Retroperitoneoskopický přístup je výhodný z hlediska jeho minimální invazivity, naopak



jeho nevýhodou je limitovaný prostor, který může činit vlastní operační preparaci a ošetření resekční plochy technicky náročnější.

Materiál a metody: Ve videoprezentaci ukážeme případ 57letého muže s abdominálním typem obezity (120 kg, BMI 40), u kterého byl na základě ultrasonografie a následného CT vyšetření diagnostikován tumor velikosti 6 cm při dorzální straně konvexity horního pólu pravé ledviny (RENAL score 9p). Tumor byl úspěšně odstraněn roboticky asistovanou retroperitoneální resekci s minimální krevní ztrátou a bez peroperačních a pooperačních komplikací.

Závěr: Retroperitoneoskopický přístup je výhodný v případě provedení ledvinu šetřícího výkonu zejména při výskytu dorzálně uložených tumorů ledvin, obzvláště u obézních pacientů a pacientů po předchozích operacích v peritoneální dutině.

KLÍČOVÁ SLOVA

Retroperitoneoskopie, roboticky asistované operace, resekce tumoru ledviny.

ABSTRACT

Krejčí V, Belej K, Chmelík F, Heráček J, Záleský M. Robotically assisted retroperitoneoscopic renal tumor resection – case report.

Introduction: The retroperitoneoscopic approach is advantageous from the point of view of its minimal invasiveness, on the other hand, its disadvantage is the limited space, which can make the actual surgical preparation and treatment of the resection area technically more difficult.

Material and methods: In the video presentation, we show the case of a 57-year-old man with abdominal obesity (120 kg, BMI 40), who was diagnosed with a 6 cm tumor on the dorsal side of the convexity of the upper pole of the right kidney based on ultrasonography and subsequent CT examination (RENAL score 9p). The tumor was successfully removed by robotically assisted retroperitoneal resection with minimal blood loss and without intraoperative and postoperative complications.

Conclusion: The retroperitoneoscopic approach is advantageous in the case of a kidney-sparing

procedure in the presence of dorsally placed kidney tumors, especially in obese patients and patients after previous operations in the peritoneal cavity.

KEY WORDS

Retroperitoneoscopy, robot-assisted surgery, partial nephrectomy.

.....

CÍL

Cílem práce je představit jeden z případů retroperitoneoskopické roboticky asistované resekce tumoru ledviny.

ÚVOD

S rozvojem možností diagnostiky narůstá počet časně diagnostikovaných tumorů ledvin a také role ledvinu šetřících operačních výkonů při jejich řešení. Retroperitoneální a retroperitoneoskopický přístup je jedním ze základních urologických přístupů k ledvině. Otevřený lumbotomický přístup je zatížen nemalou pooperační morbiditou. Retroperitoneoskopická laparoskopie je s ohledem na technickou obtížnost využívána na většině pracovišť jen málo.

MATERIÁL A METODY

Video prezentuje případ 57letého muže s nálezem tumoru pravé ledviny velikosti 6 cm dle CT vyšetření, kam byl odeslán svým nefrologem pro suspektní nádor pravé ledviny na ultrazvukovém vyšetření. Vzhledem k uložení tumoru při dorzální konvexitě ledviny (RENAL score 9p) a abdominální obezitě pacienta (váha 122 kg, BMI 40) byla indikována retroperitoneoskopická roboticky asistovaná resekce tumoru (1, 2). CT prokázalo zásobení pravé ledviny dvěma renálními arteriemi. V celkové anestezii, v lumbotomické poloze pacienta, byl vstup do retroperitonea zajištěn z miniincize (cca 2 cm), v jejímž místě byl zaveden dilatační

balon k vytvoření retroperitoneálního prostoru. Další robotické porty byly zavedeny pod digitální kontrolou a vzdálenější, ventrálně umístěné porty, pak pod kontrolou kamery po odtažení peritonea a vytvoření kapnoretroperitonea. Následně byl použit robotický systém daVinci Xi (Intuitive Surgical, USA). Po otevření Gerotovy fascie podél musculus psoas byla vyhledána kraniálně probíhající renální arterie a zajištěna elastickou hadičkou umožňující její trakci. Obdobně byla ošetřena kaudální arterie. Následně bylo otevřeno tukové pouzdro v oblasti tumoru ledviny a tumor byl obnažen k ozřejmění hranic se zdravou tkání ledviny. Po nasazení cévní svorky na obě renální arterie byla provedena enukleo-resektomie tumoru a přilehlé renální tkáně. Při resekci byl otevřen jeden ledvinový kalich. Otevřený dutý systém ledviny byl ošetřen samostatně V-loc stehem. Spodina resekce byla ošetřena dvěma pokračujícími monofilamentními vstřebatelnými stehy 3-0, poté byla provedena druhá vrstva renorafie pokračujícím vstřebatelným stehem 2-0 jištěným zámečkovými klipy. Následně byla odstraněna cévní svorka. Resekovaný tumor s přilehlým tukem byl vložen do extrakčního sáčku a k resekční ploše byl uložen drén. Preparát byl extrahován v místě incize

zajišťující primární vstup do retroperitonea jejím mírným rozšířením.

VÝSLEDKY

Délka trvání teplé ischemie ledviny byla 18 minut. Celková délka operačního výkonu byla 118 minut. Peroperační krevní ztráta byla 50 ml. Doba hospitalizace byla 4 dny. Nezaznamenali jsme peroperační ani pooperační komplikace. Podle výsledků histologického vyšetření se jednalo o světlobuněčný renální karcinom pT1b G2 s negativním chirurgickým okrajem.

ZÁVĚR

Retroperitoneoskopický přístup je výhodný v případě provedení ledvinu šetrícího výkonu zejména při výskytu dorzálně uložených tumorů ledvin, obzvláště u obézních pacientů a pacientů po předchozích operacích v peritoneální dutině. Dle našich zkušeností se jedná o minimálně invazivní a onkologicky bezpečný výkon s nízkou incidencí komplikací.

LITERATURA

1. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. J Urol. 2009; 182(3): 844–53.
2. Hora M, Eret V, Drápalová B. Retroperitoneoskopická resekce tumoru ledviny. Ces Urol. 2017; 21(1): 13–15.

Aktuální pohled na roli imunoterapie v onkourologii

Current overview of the role of immunotherapy in onco-urology

Jiřina Bartůňková, Zuzana Střížová, Daniel Smrž

Ústav imunologie 2. lékařské fakulty a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Došlo: 6. 3. 2022

Přijato: 16. 5. 2022

Korespondující autor:

prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc.
Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
e-mail: jirina.bartunkova@lfmotol.cuni.cz

Střet zájmů: Žádný.

Grantová podpora: AZV č. NU22-03-00300.

SOUHRN

Bartůňková J, Střížová Z, Smrž D. Aktuální pohled na roli imunoterapie v onkourologii.

Imunoterapie se stala nedílnou součástí komplexní léčby nádorů. V oblasti onkourologie podobně jako u jiných nádorů se imunoterapie posouvá do prvních linií léčby na základě dobíhajících klinických studií. Hlavními hráči v oblasti imunoterapie jsou tzv. inhibitory kontrolních bodů, checkpoint inhibitory, tedy monoklonální protilátky cílící nikoliv na nádorovou buňku, ale na okolní T lymfocyty. Tyto protilátky zabíjejí jejich regulační, tlumivé receptory, čímž převládá cytotoxická aktivita T lymfocytů. Nespecifita tohoto postupu vůči nádoru má však za důsledek řadu nežádoucích účinků z oblasti autoimunity, nicméně poznání a včasná diagnostika a léčba těchto případných komplikací dokáže zmírnit ev. zcela eliminovat tyto nežádoucí

projevy ve prospěch žádoucích protinádorových účinků. Některé urologické nádory avšak tomuto postupu odolávají, např. karcinom prostaty, u něž se stále hledá účinná imunoterapie. U většiny nádorů se pak zkouší různé kombinace postupů, které mají za úkol najít nejlepší kombinace/sekvence léčebných postupů s co možná největší účinností a nejmenšími vedlejšími účinky, tak aby byla zachována kvalita života pacienta i v pokročilých stádiích nádorových chorob.

KLÍČOVÁ SLOVA

Imunoterapie, inhibitory kontrolních bodů, karcinom prostaty, karcinom ledvin, uroteliální karcinom.

SUMMARY

Bartůňková J, Střížová Z, Smrž D. Current overview of the role of immunotherapy in onco-urology.

Immunotherapy was shown to be a crucial therapeutic modality in the treatment of cancer. The efficacy of immunotherapy in late stage clinical trials has allowed immunotherapy to become a standard of care for first-line therapy in onco-urology. The major therapeutic impact is currently attributed to the effects of immune checkpoint inhibitors (ICIs). ICIs are monoclonal antibodies that target the inhibitory receptors of T cells, thus allowing a significant potentiation of anti-cancer T cell cytotoxicity. Since the approach is rather non-specific, several adverse events (AEs) were reported. These AEs are mostly

of autoimmune nature but can be treated and clinically managed. Despite immunotherapy being largely efficient in certain cancer types, other malignancies, such as prostate cancer, still exhibit only limited treatment responses. For that reason, other immunotherapeutic approaches are currently being investigated in prostate cancer. Furthermore, combinatorial approaches bring a great deal of promise. Currently, the major goal is to understand immunotherapeutic combinations that have the highest potential to effectively treat cancer and have the lowest frequency of AEs. Moreover, the quality of life in patients with late-stage cancer is of highest priority and must be ensured in patients treated with combination of different therapeutic modalities

KEY WORDS

Immunotherapy, checkpoint inhibitors, prostate carcinoma, kidney cancer, urothelial cancer.

.....

ÚVOD

Onkologické armamentárium zaznamenalo v posledních letech nebývalé rozšíření léčebného arzenálu, s nímž se snažíme bojovat s nádorovým onemocněním. Onkologický pacient se stává díky různým léčebným postupům, ať již klasickým (chirurgie, ozařování, chemoterapie, hormonální léčba), nebo novějším (biologická a cílená léčba), chronicky nemocným. Pacient se tak potýká – při zachování přijatelné kvality života – se svojí chorobou obdobně jako diabetik s cukrovkou nebo kardiak s ischemickou chorobou srdeční. Nároky se zvyšují hlavně na ošetřující lékaře, kteří musí sledovat novinky v oboru a s nejlepším vědomím ordinovat co možná nejvhodnější sekvenci léčebných postupů. V ideálním případě s cílem vyléčení, v běžné praxi obvykle pak alespoň dosažení kontroly nad nemocí.

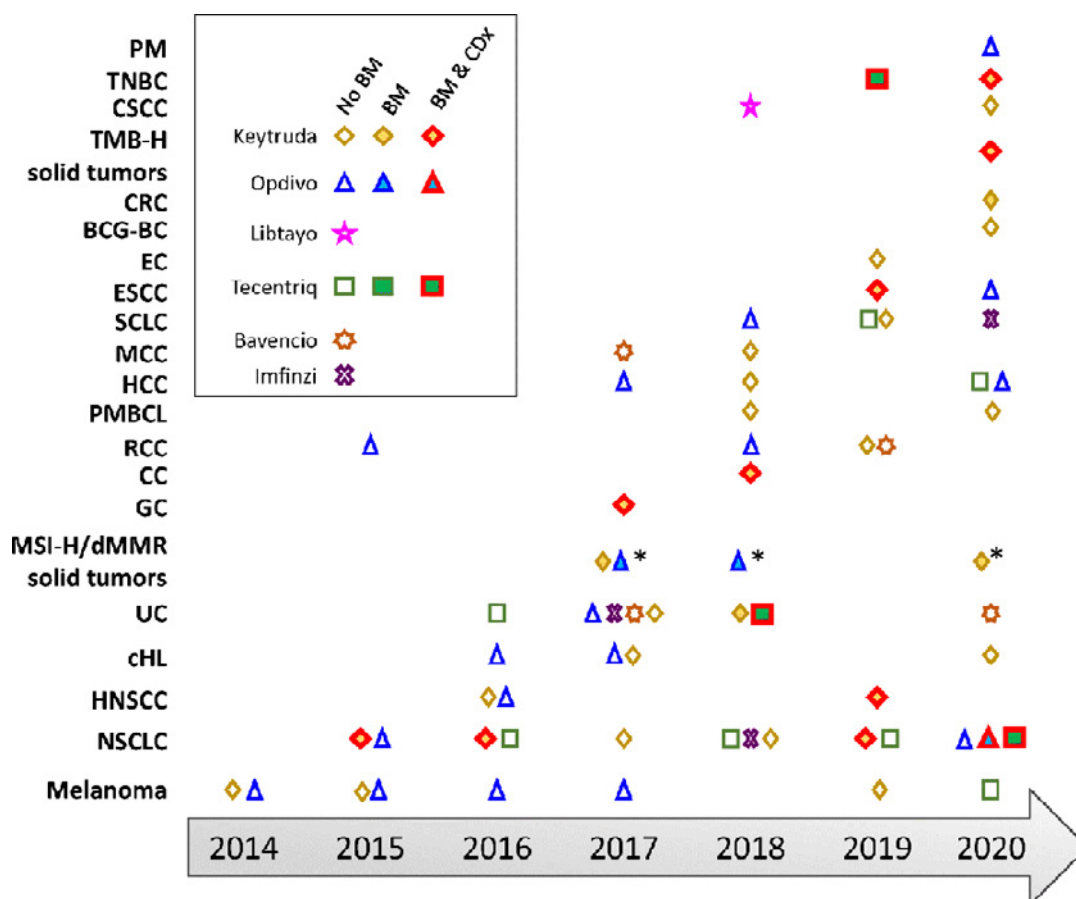
Imunoterapie má v oblasti uroonkologie dlouhou tradici. Metastatický hormonálně refrakterní karcinom prostaty byl vůbec první indikací schválené buněčné

aktivní imunoterapie (1). Revoluci v oblasti imunoterapie znamenalo pak zavedení do praxe tzv. inhibitorů kontrolních bodů (angl. checkpoint inhibitors), a to monoklonálních protilátek proti molekulám CTLA-4 a PD-1, jejichž použití se rozšiřuje na stále více indikací (2). Zprvu schválené pro léčbu melanomu, brzy se jejich indikační spektrum rozšířilo na celou řadu dalších indikací včetně onkourologie (tab. 1). Hlavním trendem imunoterapie v posledních letech je její posun do prvoliniové léčby u metastatických forem onemocnění, tedy do stadia, kdy pacientův imunitní systém není ještě zdecimován neselektivní chemoterapií. V některých indikacích se už imunoterapie (zejména pak ta na bázi inhibitorů kontrolních bodů) stává u některých nádorů plnohodnotnou alternativou chemoterapie s mnohem lepším bezpečnostním profilem, někdy vedoucí i k úplnému vyléčení. Dalším trendem, který se nyní testuje v desítkách klinických studií, je kombinace a sekvence jednotlivých léčebných postupů včetně kombinace různých imunoterapií. V klinických studiích se nyní zaměřuje pozornost nejen na klinický efekt, ale zejména také na analýzu biomarkerů, které by do budoucna mohly identifikovat ty pacienty, kteří z daného postupu nejvíc profitují. Predikce příznivé léčebné reakce je totiž důležitá nejen z hlediska efektivity léčby pro jednotlivé pacienty, ale také z hlediska možného zbytečného poškození případnými nežádoucími účinky. Neméně důležitou roli pak hraje farmakoeconomické hledisko.

Cílem tohoto přehledu je uvést základní přehled imunoterapeutických postupů, jejich principů a přehled novinek na poli imunoterapie, které se již dostaly z fáze klinického testování do praxe u karcinomu prostaty, uroteliálního karcinomu a karcinomu ledvin.

DRUHY IMUNOTERAPIE

Existuje celá řada postupů, jak stimulovat imunitní systém v boji proti nádorům. Obecně se tyto postupy dají rozdělit na (vůči nádoru) nespecifické a antigenně specifické. Místem zásahu léčebných látek jsou jak samotné nádorové buňky, tak imunitní buňky nebo další složky mikroprostředí nádoru. Jednotlivé přístupy ukazují obrázek 1.



Tab. 1. Nárůst indikačního spektra inhibitorů kontrolních bodů u onkologických diagnóz (převzato z Twomey JD, Zhang B. (2), uveřejněno v souladu s <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Tab. 1. Growing numbers of FDA approvals of PD-1/PD-L1 mAbs

List of abbreviations: PM, pleural mesothelioma; TNBC, triple-negative breast cancer; CSCC, cutaneous squamous cell carcinoma; TMB-H, tumor mutation burden high; CRC, colorectal cancer; BCG-BC, Bacillus Calmette-Guérin bladder cancer; EC, endometrial carcinoma; ESCC, esophageal squamous cell carcinoma; SCLC, small cell lung cancer; RCC, renal cell carcinoma; MCC, Merkel cell carcinoma; HCC, hepatocellular carcinoma; PMBCL, primary mediastinal large B cell lymphoma; CC, cervical cancer; GC, gastric cancer; MSI-H, microsatellite instability high; dMMR, mismatch repair-deficient; UC, urothelial carcinoma; cHL, classical Hodgkin's lymphoma; HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma; NSCLC, non-small cell lung cancer.

Adapted from Twomey JD, Zhang B (2) in accordance with <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

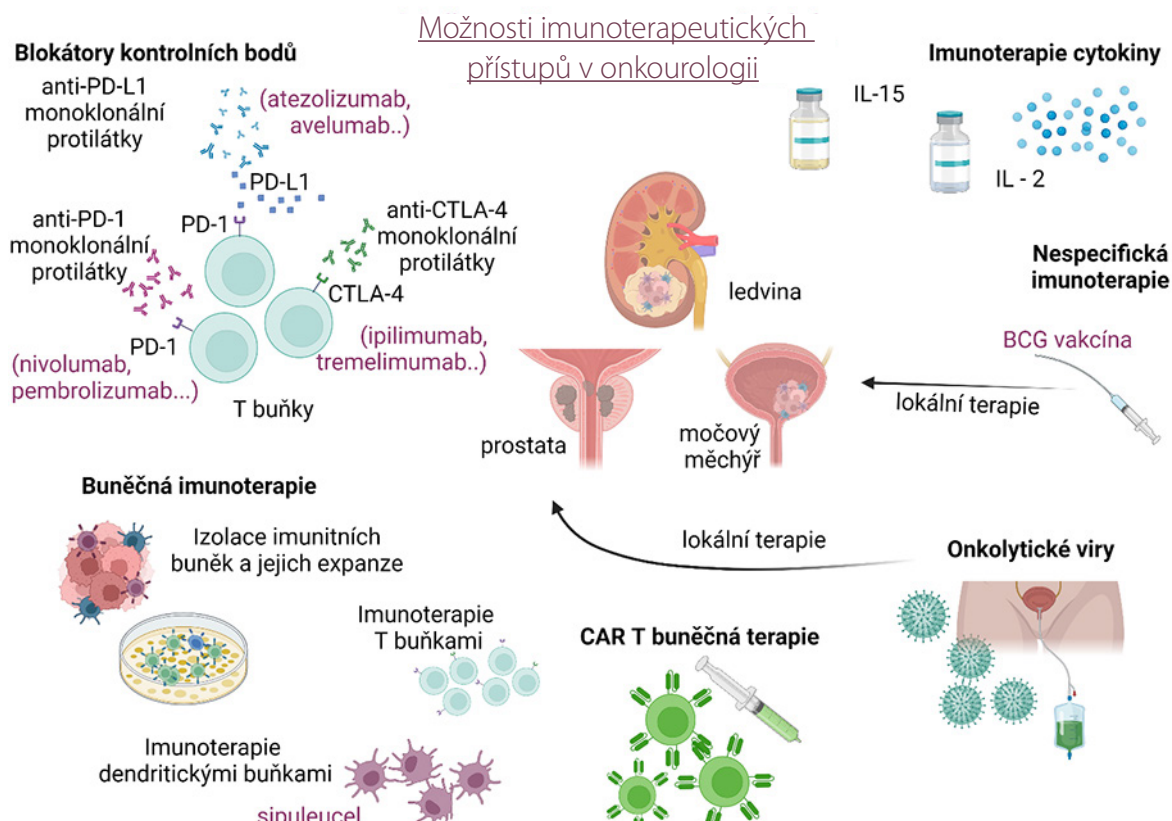
Antigenně nespecifická imunoterapie

Do této skupiny patří aplikace cytokinů nebo ne-specifická stimulace zánětu. V některých případech se preparáty aplikují systémově, jindy jde o výhradně lokální aplikaci (např. aplikace atenuované mykobakteriální vakcíny BCG u lokalizovaného karcinomu močového měchýře) (3).

Imunoterapie cytokiny

Jedním z prvních cytokinů schválených v indikaci protinádorové imunoterapie byl interleukin 2 (Ade-

sleukin®) u melanomu a renálního karcinomu. Interleukin 2 je hlavním růstovým faktorem T lymfocytů, které hrají zásadní roli v protinádorové imunitě. Zároveň ale indukuje tzv. regulační T lymfocyty, které jsou zodpovědné za inhibici spuštěné imunitní reakce. Vysokodávkovaný IL-2 zaznamenal relativní úspěch u karcinomu ledviny s léčebnou odpovědí kolem 20 %, nicméně samotná aplikace IL-2 má své limity vyplývající z fyziologie tohoto cytokinu. Je velmi náročné definovat potřebnou koncentraci, neboť při příliš nízké koncentraci IL-2 se převážně indukují



Obr. 1. Možnosti imunoterapie v onkologii

Seznam zkratk: PD-1 (Programmed death-1); PD-L1 (Programmed cell death ligand-1); CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4); IL (interleukin); CAR (chimeric antigen receptor)

Obrázek vytvořen autory článku za využití softwaru BioRender, č. licence XO23N3EH16.

Fig. 1. Immunotherapeutic approaches in onco-urology

List of abbreviations: PD-1 (Programmed Death-1); PD-L1 (Programmed Cell Death Ligand 1); CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Protein 4); IL (interleukin); CAR (chimeric antigen receptor). The image was created by the authors of the article using BioRender software, license number -XO23N3EH16.

supresivní T regulační buňky, které disponují vysoce afinním IL-2 receptorem. Následně tak dojde k útlumu imunity. Při vysoké koncentraci se naopak projevívá významná toxicita tohoto preparátu s obrazem „vascular leakage syndromu“, který může být život ohrožující komplikací (4). Další významnou limitací je též biologický poločas cytokinů, který je velmi krátký a dochází tedy rychle k jejich vyloučení z těla. Ve vývoji je celá řada analogů IL-2 nebo podobně působícího IL-15, které mají mít jak prodloužený poločas účinku, tak omezenou toxicitu (5).

Česká biotechnologická firma SOTIO t. č. vyvíjí modifikovaný IL-15 (pod označením SOT101 aplikovaný subkutánně), který letos vstupuje do fáze II jak v monoterapii (u karcinomu ledviny), tak v kombinaci s pembrolizumabem u několika

nádorových onemocnění včetně metastatického karcinomu prostaty v druhé linii léčby.

Preparát na bázi superagonisty IL-15 (Anktiva® firmy ImmunityBio) podávaný intravezikálně spolu s BCG vychází nadějně v klinické studii fáze III u pacientů s invazivním karcinodem močového měchýře, kteří předtím byli na léčbu BCG refrakterní (6).

Imunoterapie pomocí inhibitorů kontrolních bodů

Samostatnou skupinu představují tzv. inhibitory kontrolních bodů, checkpoint inhibitory. Jejichž objev znamenal revoluci v imunoterapii a její uznání jako další léčebnou modalitu v komplexní protinádorové terapii. Z hlediska nádorové tkáně jde stále o antigenně nespecifický mechanismus.

Checkpoint inhibitory jsou monoklonální protilátky, které nejsou v tomto případě zaměřeny na nádorové buňky, ale na inhibiční receptory T lymfocytů (nejčastěji CTLA-4 a PD-1). Inhibiční receptory se objevují na povrchu dlouhodobě aktivovaných T lymfocytů a vazba ligandu na tyto receptory spouští vnitrobuněčnou signální dráhu, která aktivované T lymfocyty tlumí. Podání monoklonálních protilátek proti těmto inhibičním receptorům zablokuje vazbu ligandu na tyto receptory, a tím zabrání útlumu aktivovaných T lymfocytů a převážení jejich cytotoxické aktivity (7). V klinické praxi jsou nejvíce užívané monoklonální protilátky proti CTLA 4 (ipilimumab, tremelimumab) a PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) a/nebo protilátky proti ligandu PD-1 (PD-L1) (atezolizumab, avelumab, durvalumab). CTLA-4 je kompetitivní inhibitor molekuly CD28, která je exprimována na T lymfocytech. Jeho vazba na molekuly CD80/86 exprimované na dendritických buňkách brání CD28:CD80/86 zprostředkované kostimulaci, jenž je nezbytná pro účinnou aktivaci naivních T lymfocytů. PD-1 naproti tomu přímo blokuje aktivační signální dráhu T buněčného receptoru (TCR) lymfocytů. Kombinace monoklonálních protilátek proti CTLA-4 a PD-1 je tedy vhodná vzhledem k rozdílnému mechanismu účinku. Aplikaci checkpoint inhibitorů předchází v mnoha případech aktivní screening hodnotící expresi checkpoint molekul v nádorovém mikroprostředí. Kvantitativní skórovací systémy (jako např. combined positive score (CPS) a tumor proportion score (TPS)) umožňují identifikovat takové jedince, kteří mají vysokou pravděpodobnost odpovědi na imunoterapii anti-PD1 preparáty.

S možností tlumit inhibiční tendence cytotoxických T lymfocytů došlo k projevům pro onkologickou léčbu dosud neobvyklých nežádoucích účinků, zvaných IRAEs (immune-related adverse events). Tyto účinky jsou důsledkem potlačení anergizace a následně nadměrné aktivace T lymfocytů, jenž může vést až k rozvoji autoimunitních komplikací, a to v různém stupni a intenzitě (8). Nicméně poznání těchto nežádoucích účinků, jejich včasná diagnostika a léčba umožnila posunout checkpoint inhibitory do první linie léčby.

V současnosti probíhají stovky klinických studií s těmito protilátkami. Testovány jsou v monoterapii u vzácnějších druhů nádorů (např. u sarkomů, testikulárních nádorů) nebo u nádorů, u nichž v předchozích studiích neprokázaly účinnost, a to buď na podskupinách pacientů identifikovaných v předchozích studiích, u nichž byla zaznamenána léčebná odpověď, nebo v kombinaci s dalšími léčebnými modalitami. Na základě dosavadních studií je zřejmé, že terapie je úspěšnější u pacientů s vysokou infiltrací nádoru cytotoxickými T lymfocyty, s vysokou expresí PD-1 a vysokou mutační náloží nádoru. Právě vysoký počet somatických mutací nádoru je typický pro malignitu způsobené poruchou mismatch repairu. Z onkologických indikací toto splňují zejména nádory ledviny a uroteliální karcinom (9). Karcinom prostaty se naproti tomu jeví jako málo imunogenní a dosavadní studie účinnost checkpoint inhibitorů neprokázaly (10).

V různých indikacích se také testují protilátky i proti dalším inhibičním molekulám, jako jsou TIM-3 a LAG.

Imunoterapie onkolytickými viry

Imunoterapie onkolytickými viry se někdy nazývá vakcinace in situ. Její princip spočívá ve dvou aspektech: řada virů má přímý onkolytický účinek (tj. infikují a následně lyzují tumorové buňky). Druhým mechanismem je aktivace protinádorové imunity uvolněním nádorových antigenů z rozpadlých buněk a aktivace protivirové buněčné imunity proti virovým antigenům exprimovaným po infekci nádorových buněk. Většinou se onkolytické viry aplikují lokálně, protože systémovému podání brání buď již preexistující protivirová imunita nebo její brzký rozvoj po podání viru. Do klinické praxe se zatím dostal pouze jeden preparát založený na modifikovaném onkolytickém herpesviru, a to talimogene laherparepvec (Imlygic) schválený pro lokální léčbu maligního melanomu. Různé druhy onkolytických virů jsou v klinickém vývoji u různých nádorů, z urologických pak zejména u karcinomu prostaty (11).

Antigenně specifická imunoterapie

Antigenně specifické mechanismy představují jednak specifické protilátky, jednak buňky – konkrétně T lymfocyty, ať již přirozené nebo uměle modifikované.

Monoklonální protilátky a ADC

Skupinou léčiv z této kategorie jsou monoklonální protilátky cílené proti některým povrchovým nádorově asociovaným antigenům (nejstarší protilátkou z této skupiny je rituximab, protilátka proti molekule CD20, používaná pro léčbu malignit vycházejících z B lymfocytů). Monoklonální protilátky vazbou na cílovou molekulu eliminují populace buněk nesoucí příslušný antigen. Ve vývoji je několik monoklonálních protilátek, které se testují v onkologii. U léčiv zvaných ADC (antibody-drug-conjugate) je k monoklonální protilátce navázán ještě toxin, který se uvolňuje až v cílové destinaci protilátky, která jej obsahuje (12). Modifikací ADC jsou protilátky, případně malé molekuly (ligandy), u nichž je místo toxinu navázán radioaktivní zářič (např. Lutetium 177[®], viz dále).

Tumor-infiltrující lymfocyty a CAR-T buňky

Buněčné antigenně specifické postupy zahrnují např. ex vivo expanzi tumorově specifických lymfocytů, které jsou obvykle izolovány přímo z nádoru jako tzv. TIL (tumor infiltrující lymfocyty) nebo získány genetickou modifikací T buněčného receptoru periferních T lymfocytů (tzv. CAR-T buňky). Terapie na bázi TIL je již mnoho desetiletí testována v klinických studiích v onkologické oblasti, ale jedná se spíše o akademické studie bez výraznější šance na registraci. Jde totiž o postup velmi časově a finančně náročný (13).

T lymfocyty s chimérickým T buněčným receptorem, tzv. CAR-T buňky, se dostaly do klinické praxe u hematologických malignit, zejména lymfoproliferací z B řady – preparáty tisagenlecleucel (Kymriah) a axicabtagene ciloleucel (Yescarta). U solidních nádorů se první generace CAR-T buněk neosvědčila, proto se zkouší další generace s různými modifikacemi. I v oblasti onko-urologie probíhá řada klinických studií, ale

potýkají se jak s neúčinností terapie, tak s toxicitou. Např. CAR-T buňky s chimerickým receptorem proti molekule PSMA způsobily u pacientů s metastatickým karcinomem prostaty několik i fatálních případů na podkladě neurotoxicity (14).

Proteinádorové vakcíny (aktivní buněčná imunoterapie)

Imunizace samotnou nádorovou buňkou nebo nádorovým antigenem je obvykle neúčinná a vyžaduje účinné adjuvans. Nejsou však využitelná běžná adjuvans používaná v antiinfekčních vakcínách, neboť ta indukují zejména protilátkovou odpověď proti příslušnému antigenu. Vzhledem k nutnosti stimulace především buněčných složek imunity je jedním z vhodných adjuvans například využití dendritických buněk, které – zjednodušeně řečeno – fungují jako určité „adjuvans“ zajišťující rozpoznání nádorové buňky, její zpracování a prezentaci T lymfocytům.

V onkologii je dosud jedinou schválenou aktivní buněčnou imunoterapií preparát Provenge (Sipuleucel[®]), který se i přes finanční obtíže firmy Dendreon, která jej vyvinula a posléze několikrát změnila majitele, udržuje na trhu zejména v USA. Jde o monocytů podobné dendritickým buňkám aktivované fuzním proteinem z prostatické alkalické fosfatázy (PAP) s imunostimulační látkou GM-CSF připravené individuálně pro každého pacienta. Kromě schválené indikace hormonálně-refrakterního minimálně symptomatického metastatického karcinomu prostaty je přípravek nadále testován jak v časnějších stádiích onemocnění, tak v kombinacích s dalšími imunopreparáty (15).

Český přípravek DCVAC/PCa založený na dendritických buňkách původně vyvinutý na Ústavu imunologie 2. LF UK a FN Motol v Praze a dále vyvíjený českou biotechnologickou firmou SOTIO neprokázal benefit v celkovém přežití u pacientů s metastatickým karcinomem prostaty ve fázi III klinické studie s názvem VIABLE. V původním protokolu se počítalo se zařazením pacientů po selhání androgenní deprivace terapie klasickými preparáty – LHRH.

Vzhledem k tomu, že mezitím došlo ke schválení ARTA (enzalutamidu a abirateronu), byli zařazeni i pacienti po selhání této terapie. V této skupině ale imunoterapie zásadně selhávala pro rychlou progresi onemocnění, což negativně ovlivnilo celkový výsledek studie. Při analýze podskupin pacientů se statisticky významný benefit imunoterapie ve smyslu OS prokázal u těch, kteří dostali více než 12 dávek DCVAC/PCa ve srovnání s těmi, kteří dostali placebo. Tyto výsledky ukázaly, že u pacientů s lepší prognózou je dlouhodobá imunoterapie přínosná. Bohužel se zatím nepodařilo identifikovat biomarkery, které by tuto skupinu pacientů odlišily – v základních vstupních parametrech, jako byl věk, ECOG, GS, PSA, počet metastáz, ani v laboratorních imunologických parametrech, nebyl při zařazení do studie prokázán žádný rozdíl. Výhodou preparátu je jeho bezpečnost – jde o autologní buňky, takže nežádoucí účinky prakticky nevyvolává (16). Další vývoj přípravku DCVAC/PCa byl zastaven, a tak jej stihl podobný osud, jako tomu bylo u historických protinádorových vakcín proti karcinomu prostaty PROSTVAC nebo G-VAX. Nejde o selhání imunoterapie jako takové, ale výsledky studií jen dokazují heterogenitu nádorů u jednotlivých pacientů a naši dosavadní neznalost prediktivních biomarkerů. Obecně imunoterapie prokazuje účinnost u pacientů s lepší prognózou, což je z imunologického hlediska pochopitelné. Z regulačních a finančních důvodů se však vývoj protinádorových léčiv obvykle zaměřuje až na poslední stadia onemocnění, kde imunoterapie má obvykle mnohem nižší šanci prokázat efektivitu.

PŘEHLED IMUNOTERAPEUTICKÝCH NOVINEK V ONKOLOGII

Novinky v imunoterapii karcinomu prostaty

Jak již bylo řečeno, v případě prostaty dosud většina imunoterapeutických postupů, včetně

inhibitorů kontrolních bodů, selhává. Do klinické praxe se v r. 2021 dostal pouze preparát založený na ligandu PSMA značeným radioaktivním luteciem 177 (¹⁷⁷Lu-PSMA-617) a vyvinutý firmou Endocyte, posléze akvírovanou firmou Novartis. Fáze III klinické studie nazvané VISION splnila primární cíle, kterými bylo celkové přežití (OS) a čas do radiografické progresy (rPFS) u pacientů s metastatickým kastročně-rezistentním karcinomem prostaty, jejichž nádor exprimuje molekulu PSMA (17). Tato léčba je již na některých pracovištích v ČR dostupná v rámci klinických studií, v sousedních zemích, např. na Slovensku a Německu, pak v samoplátcovském režimu.

Novinky v imunoterapii uroteliálního karcinomu (UC)

U tohoto onemocnění je již od r. 2017 schváleno použití pembrolizumabu (Keytruda®) v 2. linii léčby (má úhradu v ČR). Schválení ve stejné indikaci má i konkurenční nivolumab (Opdivo®), který v ČR v této indikaci nemá úhradu. Keytruda je schválena v první linii pro pacienty s lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním, kteří nejsou vhodní pro léčbu chemoterapií na bázi cis-platiny a jejichž nádory exprimují PD-L1, anebo u pacientů, kteří nejsou indikováni k žádné chemoterapii na bázi platiny, bez ohledu na jejich PD-L1 status. V této indikaci nemá Keytruda v ČR zatím úhradu.

Ve stejné indikaci i za stejných podmínek je FDA schválen preparát atezolizumab (Tecentriq®) a durvalumab (Imfinzi®), monoklonální protilátky proti PD 1-ligandu (PD-L1). Další ze skupiny anti-PD-L1 protilátek, avelumab (Bavencio®), je schválen FDA pro udržovací léčbu pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým UC, kteří neprogredovali na první linii léčby platinovými chemoterapeutiky. Nově má avelumab v této indikaci schválenou úhradu i v ČR. Naopak atezolizumab svoji podmíněnou registraci pro indikaci předléčeného UC na základě výsledků fáze III IMvigor211 v r. 2021 stáhl (18, 19).

Novinkou v léčbě uroteliálního karcinomu je monoklonální protilátka konjugovaná s toxinem (ADC, antibody drug conjugate) s názvem enfortumab vedotin (PADCEV), který v r. 2021 publikované

studii prokázal účinnost u lokálně pokročilého nebo metastatického uroteliálního karcinomu předléčeného chemoterapií na bázi platiny ev. v kombinaci s anti-PD1 protilátkou. Enfortumab vedotin je monoklonální protilátka proti molecule Nectin-4, která je asociována s nádory močového měchýře. Na monoklonální protilátku je navázán tubulinový inhibitor monomethyl auristatin E (MMAE). Studie prokázala zlepšení jak času do progresu, tak OS ve skupině pacientů léčených tímto preparátem (20). Nejnovější výsledky ukazují jeho účinnost i u pacientů s invazivním karcinomem měchýře v neoadjuvanci před cystektomií i bez chemoterapie. Z vedlejších nežádoucích účinků je třeba zmínit toxické poškození kůže v důsledku tzv. off-target toxicity, neboť nectin-4 je exprimován i v kůži. V klinické studii fáze III vykazovali pacienti v téměř polovině případů únavu, periferní neuropatii, alopecii a poruchy chuti. Byly však zaznamenány jednotlivé, ale fatální případy toxické epidermolýzy (21).

Novinky v imunoterapii karcinomu ledvin (RCC)

Pro pacienty s pokročilým karcinomem ledviny je nivolumab schválen již od r. 2015 v druhé linii léčby. Nověji je schválen v kombinaci s ipilimumabem, protilátkou proti CTLA-4, u pacientů se špatnou prognózou v první linii. Jde tedy o příklad kombinace dvou imunoterapeutických postupů s vynecháním chemoterapie již v první linii léčby daného onemocnění. Do první linie pokročilého RCC se také dostává pembrolizumab (Keytruda®) a avelumab (Bavencio®), a to v kom-

binaci s axitinibem. Je tedy zřejmé, že se stále mění standardy léčby na základě nejnovějších poznatků, a předmětem diskuze jsou optimalizace jak sekvence, tak kombinace jednotlivých léčebných postupů (22). V indikaci pokročilého RCC má avelumab v kombinaci s axitinibem úhradu i v ČR.

ZÁVĚR

Souhrnem lze říci, že se v poslední době dostává do popředí personalizovaná léčba, která se snaží identifikovat specifika pacientova onemocnění a vybrat lék, který má šanci u konkrétního pacienta být účinný. Běží celá řada klinických studií, testujících různé kombinace a sekvence léčebných postupů, které ověřují jejich účinnost a identifikují prediktivní biomarkery účinnosti. Velkým přínosem je posun imunoterapie do prvních linií léčby nebo do adjuvance nádorových onemocnění včetně urologických nádorů. I přes velké pokroky na poli imunoterapie i cílené léčby, vzniká časem rezistence a i přes určitou „cílenost“ jsou zasaženy i zdravé tkáně s řadou vedlejších účinků, což platí i pro checkpoint inhibitory – stále jsou nespecifické vůči nádorovým antigenům, což s sebou přináší vedlejší účinky v podobě autoimunitních projevů. Některé nádory v onko-urologii zatím úspěšné imunoterapii odolávají, což platí zejména pro karcinom prostaty. Výzkumníci tak nadále hledají zlatý grál specifické účinné protinádorové terapie.

LITERATURA

1. Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010; 28(7): 1099–105.
2. Twomey JD, Zhang B. Cancer Immunotherapy Update: FDA-Approved Checkpoint Inhibitors and Companion Diagnostics. *The AAPS journal*. 2021; 23(2): 39.
3. Subiela JD, Rodriguez Faba O, Aumatell J, et al. Contemporary outcomes of bladder carcinoma in situ treated with an adequate bacille Calmette-Guerin immunotherapy. *BJU international* 2021.
4. Rosenberg SA. IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer. *J Immunol*. 2014; 192(12): 5451–8.

5. Kobayashi H, Carrasquillo JA, Paik CH, Waldmann TA, Tagaya Y. Differences of biodistribution, pharmacokinetics, and tumor targeting between interleukins 2 and 15. *Cancer Res.* 2000; 60(13): 3577–83.
6. ImmunityBio. 14. 2. 2022, ImmunityBio Announces Over 24 Months Median Duration of Complete Remission, with 100% NMIBC CIS Patient Survival, Setting a New 'Magnitude of Benefit' in Patients with BCG Unresponsive Bladder Cancer (online). Dostupné z: <https://immunitybio.com/immunitybio-announces-over-24-months-median-duration-of-complete-remission-with-100%-NBIMC-CIS>.
7. Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, et al. PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. *Frontiers in pharmacology.* 2017; 8: 561.
8. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, et al. Corrigendum: Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Frontiers in pharmacology.* 2017; 8: 311.
9. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017; 357(6349): 409–13.
10. Thana M, Wood L. Immune checkpoint inhibitors in genitourinary malignancies. *Current oncology.* 2020; 27(Suppl. 2): S69–S77.
11. Mondal M, Guo J, He P, et al. Recent advances of oncolytic virus in cancer therapy. *Human vaccines & immunotherapeutics.* 2020; 16(10): 2389–402.
12. Razzaghdoust A, Rahmatizadeh S, Mofid B, et al. Data-Driven Discovery of Molecular Targets for Antibody-Drug Conjugates in Cancer Treatment. *BioMed research international.* 2021; 2021: 2670573.
13. Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science.* 2015; 348(6230): 62–8.
14. Perera MPJ, Thomas PB, Risbridger GP, et al. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Cancers.* 2022; 14(3).
15. Madan RA, Antonarakis ES, Drake CG, et al. Putting the Pieces Together: Completing the Mechanism of Action Jigsaw for Sipuleucel-T. *Journal of the National Cancer Institute.* 2020; 112(6): 562–73.
16. Vogelzang NJ, Beer TM, Gerritsen W, et al. Efficacy and Safety of Autologous Dendritic Cell-Based Immunotherapy, Docetaxel, and Prednisone vs Placebo in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The VIABLE Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology.* 2022.
17. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England journal of medicine.* 2021; 385(12): 1091–103.
18. Schulz GB, Black PC. Combination therapies involving checkpoint-inhibitors for treatment of urothelial carcinoma: a narrative review. *Translational andrology and urology.* 2021; 10(10): 4014–21.
19. Kwon WA, Seo HK. Emerging agents for the treatment of metastatic urothelial cancer. *Investigative and clinical urology.* 2021; 62(3): 243–55.
20. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *The New England journal of medicine.* 2021; 384(12): 1125–35.
21. Bansal A, Singh J, Kaur S, Kaur N. Enfortumab Vedotin-Induced Toxic Epidermal Necrolysis: A Rare Fatal Adverse Reaction. *Indian dermatology online journal.* 2022; 13(1): 128–30.
22. Schmidinger M, Resch I, Fajkovic H, et al. Dual immune check point blockade or immune check point-tyrosine kinase inhibitor combination: as a first-line treatment in metastatic renal cell carcinoma? *Current opinion in urology.* 2021; 31(3): 270–5.

Intravezikální, radiofrekvencí indukovaná chemohypertermie v léčbě svalovinu neinfiltujících nádorů močového měchýře

Intravesical, radiofrequency-induced chemohyperthermia in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer

Jitka Kuncová

Urologie Bubeneč, s. r. o., Praha

Urologické oddělení Oblastní nemocnice Příbram, a. s., Příbram

Došlo: 31. 5. 2022

Přijato: 13. 7. 2022

Kontaktní adresa:

MUDr. Jitka Kuncová, Ph.D., FEBU

Urologie Bubeneč, s. r. o.

Národní obrany 456/2, 160 00 Praha 6

e-mail: kuncova@urologiebubenec.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

Hlavní stanovisko práce: Intravezikální, radiofrekvencí indukovaná chemohypertermie Synergo® RITE je orgán šetřící metodou léčby svalovinu neinfiltujících karcinomů močového měchýře. V článku přinášíme přehled informací o této metodě.

Major statement: Intravesical, radiofrequency-induced chemohyperthermia Synergo® RITE is an organ-sparing method of treatment of non-muscle invasive bladder tumors. In this article we provide an overview of information about this method.

SOUHRN

Kuncová J. Intravezikální, radiofrekvencí indukovaná chemohypertermie v léčbě svalovinu neinfiltujících nádorů močového měchýře.

Intravezikální, radiofrekvencí indukovaná chemohypertermie Synergo® RITE patří mezi metody tzv. přístrojově asistované instilace vyvinuté ke zvýšení efektivity intravezikální chemoterapie v léčbě svalovinu neinfiltujících nádorů močového měchýře. Léčba touto metodou je v současné době v České republice schválena jako standardní v přesně definovaných indikacích. V přehledovém článku jsou zmíněny mechanismy účinku termoterapie a radiofrekvenčního záření na nádorové tkáně. V textu jsou uvedeny základní informace o Synergo® RITE systému, o indikacích a protokolech léčby a nežádoucích účincích terapie a uvedena jsou i data z klinických studií.

KLÍČOVÁ SLOVA

Svalovinu neinfiltující karcinom močového měchýře, radiofrekvencí indukovaná chemohypertermie, termoterapie, radiofrekvence.

SUMMARY

Kuncová J. Intravesical, radiofrequency-induced chemohyperthermia in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer.

Intravesical, radiofrequency-induced chemohyperthermia Synergo® RITE is one of the so-called device-assisted instillation methods developed to increase the effectiveness of intravesical chemotherapy in the treatment of non-muscle invasive bladder tumors. Treatment with this method is currently approved as standard in precisely defined indications in the Czech Republic. The mechanisms of the effect of thermotherapy and radiofrequency treatment on tumor tissues are discussed in this review article. The text provides basic information on the Synergo® RITE system, treatment indications, protocols and side effects of therapy, and also data from clinical trials.

KEY WORDS

Non muscle invasive bladder cancer, radiofrequency induced thermochemotherapy effect, thermotherapy, radiofrequency.

.....

ÚVOD

Karcinom močového měchýře je 5. nejčastější malignitou v Evropě (1). Svalovinu neinvazující karcinomy (NMIBC) tvoří většinu (75 %) těchto nádorů v době diagnózy (2). Skupina NMIBC je molekulárně – geneticky a klinicky heterogenní. Na jedné straně spektra stojí dobře diferencované papilární nádory s nízkým potenciálem progresu do svaloviny, které ale bez léčby recidivují v pětiletém výhledu téměř v polovině případů (3). Na straně druhé jsou karcinomy vysokého či velmi vysokého rizika s pětiletou progresí dosahující 11–44 % (4). Léčba se následně po transuretrální resekci (TUR) odvíjí od stanovení rizika progresu. Dle současných doporučení jsou indikovány jednorázová pooperační instilace, intravezikální chemoterapie (CHT), intravezikální BCG terapie až po časnou radikální cystektomii (RCYE) v závislosti na stupni rizikovosti nádoru (4). Standardní orgán šetřící terapie nevykazují dostatečnou účinnost v prevenci recidiv i progresu. Aplikace BCG může být provázena závažnými nežádoucími účinky a intolerancí. V posledním desetiletí je

také limitována omezenou dostupností. Důsledkem je vysoká prevalence karcinomů měchýře, nezanedbatelná mortalita související s progresí do svalovinu invadujícího onemocnění, či nutnost volby radikální cystektomie jako onkologicky nejbezpečnější, ale kvalitu života výrazně ovlivňující léčby (5). Logickým vývojem bylo zaměření pozornosti na zvýšení klinické účinnosti intravezikální chemoterapie jako léčby s přijatelnou tolerabilitou. Tyto snahy vedly v posledních třech dekádách k rozvoji metod tzv. přístrojově asistované instilace. Tyto přístroje využívají různých fyzikálních principů ke zvýšení průniku molekul chemofarmaka do stěny močového měchýře, případně je kombinují s dalšími metodami s protinádorovými účinky k potenciaci terapeutického efektu. Příkladem je princip hypertermické intravezikální chemoterapie (HIVEC), na němž je založeno zařízení Combat, nebo Electromotive Drug Administration (EMDA), která využívá k usnadnění průniku léčiva do tkáně mechanismy iontoforézy a elektroosmózy (6).

Systém podporovaný největším počtem validních klinických studií je Synergo® RITE (RITE), založený na radiofrekvenčně indukované chemohypertermii. Tento systém byl vyvíjen od konce 80. let minulého století. První práce o klinickém využití systému jsou z 90. let minulého století (7). V r. 2003 byly publikovány výsledky první prospektivní studie, které prokázaly benefit radiofrekvenčně indukované chemohypertermie na délku přežití bez recidivy i na pravděpodobnost vzniku recidivy (8). Dle aktuálních doporučení EAU 2022 je u pacientů s BCG selháním v případech odmítnutí či kontraindikace radikální cystektomie možné využít měchýř šetřící strategie, zahrnující metody přístrojově asistované instilace (úroveň doporučení slabá) (4).

MECHANISMY ÚČINKU HYPERTERMIE (HT) A RADIOFREKVENČNÍ ENERGIE (RF)

Radiofrekvenčně indukovaná intravezikální chemohypertermie Synergo® RITE je v podstatě trimodální

terapií, kombinující účinky neionizujícího záření ve formě radiofrekvenční energie s hypertermií stěny měchýře a s intravezikální chemoterapií. Léčba touto metodou spočívá v řízené emisi RF energie o frekvenci 915 MHz z antény přímo v kavitě močového měchýře, vedoucí k hypertermii stěny za současné irigace měchýře roztokem chlazeného chemoterapeutika, nejčastěji mitomycinu (MMC) (6). Potenciální význam hypertermie v léčbě nádorů byl prvně popsán v r. 1866 německým lékařem, který popsal vymizení sarkomu po horečce při erysipelu (9). Ve 2. polovině 20. století byly prováděny pokusy s recirkulací zahřátého roztoku v měchýři s popsanou částečnou odezvou za použití vysokých teplot (až 80 °C) (10). Následovaly studie s kombinací hypertermie s radioterapií či chemoterapií. Aplikace zvýšené teploty (v rozmezí 40–44 °C) se nazývá hypertermií, na rozdíl od metod termální ablace, při kterých se uplatňují teploty mezi 50–100 °C (11, 12). Hypertermie má cytotoxické účinky, zvyšuje tkáňovou dostupnost léčiva i citlivost nádoru k chemoterapeutiku a zesiluje imunitní odpověď. Uvedené procesy nastávají při teplotách nad 40,5 °C a jejich rozsah se zvětšuje s teplotou. Citlivost nádorových buněk i tkání k efektům hypertermie je obvykle výraznější ve srovnání s normální, nenádorovou tkání (6, 11). Na buněčné úrovni způsobuje hypertermie přímé poškození struktury DNA, RNA a proteinů a zároveň inhibuje jejich syntézu. Dochází k alteraci intracelulárního metabolismu s hypoxií a se zvýšením acidity nádorového mikroprostředí. Nutriční deficit v nádorových buňkách se prohlubuje. Tyto změny vedou k poškození nebo ke kompletní inhibici opravných mechanismů buňky s akcelerací buněčné smrti (apoptózy) (11, 13–15). Důsledkem těchto komplexních procesů je další zvýšení senzitivity nádorových buněk k hypertermii a chemoterapii, resp. k antitumorní terapii obecně (15, 16). Na tkáňové úrovni je cévní zásobení tumoru charakterizováno zvýšenou vaskularizací s nepravidelnou architektonikou, výraznějším sklonem k extravazaci v důsledku produkce faktorů stimulujících cévní permeabilitu a nedostatečnou lymfatickou drenáží (16). Tyto změny jsou podkladem tzv. efektu zvýrazněné permeability i retence (enhanced permeability retention effect – EPR),

jenž v důsledku vede ke zvýšené akumulaci makromolekul v nádorech oproti normálním tkáním. Hypertermie dále zvýrazňuje dopady EPR efektu. HT vede k vazodilataci a ke zvýšení průtoku krve nádorem i okolními tkáněmi a zlepšuje tak dostupnost farmaka pro tkáň (11, 16, 17). Zvýšením permeability protein-lipidové dvojvrstvy v buněčných membránách hypertermie usnadňuje průnik léčiva přes membránu. Dalšími teplotně závislými parametry, které mají vliv na difuzi léčiva do tkáně, jsou difuzní koeficient a hydraulická vodivost. Dle Stokes-Einsteinova zákona vzroste s nárůstem teploty z 37 °C na 43 °C difuzní koeficient o 14 % (18). Zvýšení hydraulické vodivosti při HT je ovlivněno nárůstem tkáňové permeability intersticia a poklesem viskozity moči (19, 20). Hypertermie má kromě cytotoxicity a ovlivnění difuze chemoterapeutik vliv i na inaktivaci lékových detoxifikačních mechanismů, a tím na rezistenci vůči chemofarmakům. Bylo pozorováno, že v kombinaci HT s aplikací mitomycinu došlo ke snížení membránové lokalizace proteinů mnohočetné lékové rezistence (multi-drug resistance protein – MDR) (21). Hypertermie se podílí také na aktivaci protinádorové imunitní odpovědi. Způsobuje zvýšení počtu tumor infiltrujících leukocytů, ovlivňuje jejich fenotyp i funkci a zvyšuje uvolňování cytokinů (22). Z nádorových buněk HT spouští uvolňování specifických proteinů tepelného šoku (HSP), jež se pak váží na specifické cytotoxické lymfocyty a vedou k autovakcinaci proti nádorovým buňkám (23). Po aplikaci RITE byly u pacientů detegovány výrazně vyšší hladiny MCP-1 a IL-6 ve srovnání s pacienty léčenými „studenými instilacemi“ (MMC) (24). V posledním desetiletí je větší pozornost věnována také studiu biologických účinků RF energie na nádorové i normální buňky. Ware et al. zaznamenali, že po expozici RF energii docházelo v nádorových buňkách ke změnám fenotypu buněk, jejich morfologie, motility i proliferace. Zároveň pozorovali změny v mezibuněčných interakcích ve smyslu snížení mezibuněčné adheze. Bezprostředně po aplikaci RF byla pozorována zvýšená tvorba nanotubulů, v nichž docházelo k transportu mikročástic mezi nádorovými buňkami. Dle autorů mohou mít uvedené změny pozitivní vliv na citlivost nádorových

buněk i na penetraci látek buňkami. Pozorované změny nesouvisely s hypertermií, neboť při aplikaci RF energie bylo dosahováno maximálních teplot 38,68 °C (25). Při intravezikální aplikaci musí cytostatikum překonat relativně nepropustnou vrstvu uroteliálních deštníkových buněk (umbrella cells), jejichž těsná spojení tvoří bariéru, zabraňující průniku moči a bakterií do submukózy měchýře. Po aplikaci radiofrekvenčně indukované hypertermie byly pozorovány přechodné změny v buněčném cytoskeletu, které mohou vést k oslabení těchto těsných spojení uroteliálních buněk, a tím ke zvýšení propustnosti sliznice (20, 26). Po aplikaci RITE byly v nádorových tkáních zjištěny významně vyšší koncentrace MMC než po „studených instilacích“ MMC. V nemaligních tkáních byly koncentrace MMC výrazně nižší oproti nádorové tkáni po obou typech aplikace (RITE vs. studená instilace) (26).

Aplikace RF energie byla spojena se snížením buněčné viability i s alterací mitochondriálních funkcí v nádorových buňkách. Tyto efekty byly výraznější než při působení samotné hypertermie. Aplikace RF energie, na rozdíl od HT, vedla ke zmnožení autofagozomů v cytoplazmě nádorových buněk (27). Po aplikaci RF docházelo jen ke zcela zanedbatelným změnám ve zdravých, nemaligních buňkách (25, 27). Mechanismy, kterými hypertermie a radiofrekvenční energie vyvolávají antineoplastické účinky, nejsou dosud jednoznačně objasněny, nicméně vzhledem k dosavadním výsledkům je využití těchto metod v protinádorové léčbě v kombinaci s chemoterapií racionální. Výsledky in vitro i in vivo studií navíc ukazují na synergistický a nikoliv jen aditivní efekt kombinovaných terapií (15).

POPIS SYSTÉMU

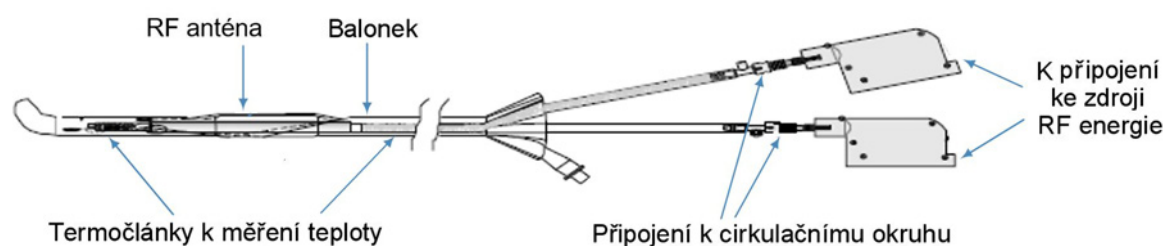
Systém Synergo je tvořený pevnou řídicí jednotkou a speciálními jednorázovými komponentami. Řídicí jednotka obsahuje zdroj radiofrekvenční energie generující RF záření o kmitočtu 915 MHz, peristaltickou pumpu s chladícím rezervoárem a počítač se softwarem, který zajišťuje monitoraci parametrů terapie a umožňuje jejich průběžnou úpravu

(Obr. 1). Speciální jednorázový trojcestný 18 F katétr s Tiemann zakončením obsahuje v měchýřové části, proximálně od balonku, anténu emitující RF a tři termočidla (Obr. 2). Tato termočidla se tangenciálně rozevírají od špičky katétru a měří teplotu stěny v oblasti hrdla, laterální a zadní stěny. Distálně od balonku jsou lokalizována další dvě termočidla, monitorující teplotu v uretře. Anténa katétru se pomocí konektorů na distálním konci katétru napojuje na zdroj RF energie řídicí jednotky. Vtokový a výtokový konec katétru se přes jednorázový cirkulační okruh propojují s pevnou cirkulační jednotkou, která zajišťuje chlazení roztoku a jeho zpětnou recirkulaci do mě-



Obr. 1. Systém Synergo RITE

Fig. 1. System Synergo RITE



Obr. 2. Speciální jednorázový katétr

Fig. 2. Dedicated single use catheter

chýře. Chlazení roztoku snižuje degradaci farmaka i termické dráždění v uretře. Teplotní parametry, emise RF energie i rychlost průtoku a tlak v okruhu jsou kontinuálně monitorovány a vizualizovány na dotykové obrazovce řídicí jednotky. V závislosti na aktuálních hodnotách pak zdravotník pomocí dotykové obrazovky upravuje emisi RF energie a rychlost peristaltické pumpy tak, aby bylo dosaženo co nejlepších parametrů léčby (teplota, teplotní křivka, množství aplikované RF energie) za současné dobré tolerance léčby pacientem. Bezpečnost aplikace je zajištěna třístupňovým systémem alarmů (hodnoty tlaku a teplot). Při překročení kritických hodnot se systém sám vypne (9, 28).

PRŮBĚH A PARAMETRY TERAPIE

Léčba začíná osazením systému, zavedením katétru a vyprázdněním měchýře. Poté aktivujeme termočidla a dokončíme kalibraci systému. Do měchýře instilujeme 50 ml naředěného chemofarmaka a spouštíme vlastní léčbu, sestávající se ze dvou 30minutových sekcí, přerušených krátkou pauzou. Během ní vyprázdníme měchýř, instilujeme 50 ml nového roztoku a pokračujeme druhou 30minutovou fází. Během aplikace dochází ke snížení koncentračního gradientu chemoterapeutika v měchýři. Důvodem je absorpce MMC tkáněmi a diluce roztoku, na které se podílí produkce moči i hypertermií indukovaná tkáňová exsudace ze stěny měchýře. Při hypertermii navíc dochází k částečné degradaci MMC. Výměna roztoku MMC tedy zajišťuje standardní parametry aplikace chemoterapie ve 2. fázi terapie. Při zahájení aplikace jsou

parametry pumpy nastaveny na 4 ml/min a výkon RF antény na 12 W. Zvýšením výkonu RF antény zvyšujeme množství intrakavitálně emitované RF energie a docílíme tím přímého zahřívání stěn měchýře. Urychlením cirkulace chlazeného roztoku pomalu snižujeme teplotu stěny a korigujeme tak úroveň hypertermie. Cílem aplikace je dosažení absorpce co nejvyššího množství RF záření stěnou měchýře a zároveň docílení hypertermie stěny v rozmezí 42 ± 2 °C alespoň po dobu 20 minut z třicetiminutové aplikace. Teplota stěny měchýře nezávisí jen na množství emitované RF energie, ale je významně ovlivněna tloušťkou detruzoru, vaskularizací lamina propria, resp. její schopností reaktivní vazodilatace, kapacitou kondukce tepla extravezikálně i dalšími charakteristikami tkáně – např. přítomností fibrotických jizev po TUR (6, 9). Emise stejného množství energie tedy vede k dosažení různého stupně hypertermie u rozdílných pacientů. Předností technologie Synergo RITE je možnost modifikovat v reálném čase parametry aplikace v reakci na aktuální snímané hodnoty a dosáhnout validních hodnot hypertermie. Tolerance pacientů k hypertermii a k hodnotám emise RF energie je také rozdílná. Včasnou úpravou parametrů aplikace je možno reagovat na nepříjemné vjemy pacienta a předejít tak např. nekontrolovatelným spazmům měchýře, které by mohly významně ovlivnit kvalitu terapie či vést k jejímu předčasnému ukončení.

KLINICKÉ INDIKACE

V aktuálních doporučeních EAU 2022 jsou měchýř šetřící strategie uvažovány u pacientů s BCG selháv

ním v případě odmítnutí či kontraindikace radikální cystektomie (úroveň doporučení slabá) (4). Zlatým standardem léčby u rizikových či vysoce rizikových nádorů po BCG selhání či u pacientů s BCG intolerancí zůstává radikální cystektomie. Ostatní léčebné alternativy dosahují onkologicky výrazně horších výsledků a je nutné pacienta o tomto informovat. Terapie Synergo RITE je indikována u NMIBC se středním a vysokým rizikem progresu. V dříve publikovaných studiích byla terapie aplikována v případech NMIBC, které lze shrnout do následujících skupin (28):

- svalovinu neinfiltrující karcinomy měchýře s vysokou frekvencí recidiv po standardní intravezikální terapii
- kontraindikace či odmítnutí RCYE pro BCG selhání v terapii NMIBC či CIS
- kontraindikace k BCG terapii či její nedostupnost
- nádory se středním či vysokým rizikem progresu bez předchozí intravezikální terapie
- pacienti s vysokým operačním rizikem pro TUR či s technicky neresekovatelným nádorem (rozsah, lokalizace nádoru)

PROTOKOLY LÉČBY

Nejvíce používaným farmakem je mitomycin, ale lze aplikovat i epirubicin. Léčba se sestává obdobně jako při „klasických“ instilacích z indukční a udržovací fáze. Existují dva léčebné protokoly – tzv. profylaktický (neboli adjuvantní) a protokol ablativní (neoadjuvantní), lišící se dávkou chemoterapeutika a počtem aplikací v indukční fázi. Profylaktická terapie je indikována u pacientů s kompletně odstraněným nádorem s cílem snížení pravděpodobnosti recidiv a progresu. Její indukční fáze se sestává ze šesti aplikací s 2×20 mg MMC v týdenních intervalech. Ablativní terapie je indikována u pacientů s reziduálním či perzistujícím papilárním nádorem či v případě CIS. V indukční fázi podáváme osm aplikací s 2×40 mg MMC v týdenních intervalech. Indikací k ablativnímu protokolu je tedy i léčba pacientů s kontraindikací k TUR pro operační riziko, nebo tam, kde rozsah

či lokalizace nádorů znemožňují jejich kompletní endoskopické odstranění.

Udržovací fáze obou protokolů se sestává z šesti aplikací s 2×20 mg MMC v šestitýdenních intervalech během prvního roku terapie a ideálně pak z dalších šesti aplikací v osmitýdenních intervalech v roce druhém. Dávkování epirubicinu je 2×25 nebo 2×50 mg obdobně jako u MMC. Po ukončení indukční fáze provádíme cystoskopii v narkóze s mappingem měchýře, event. s TUR biopsiemi, odběr moči na cytologii a v opodstatněných případech i vyšetření horních močových cest (9). Optimální protokol a jeho indikace s ohledem na charakteristiky nádoru jsou stále předmětem studií. Recentnější studie doporučují rozšíření indikace ablativní léčby na nádory s vysokým a velmi vysokým rizikem progresu po jejich kompletní resekci (29). U nádorů s velmi vysokým rizikem je doporučováno zhodnotit efekt terapie již po úvodních čtyřech aplikacích ablativního protokolu (doporučení výrobce, ústní sdělení). V případě absence recidivy se pak pokračuje v indukční terapii. V průběhu udržovací léčby sledujeme pacienty dle platných doporučení pro follow-up NMIBC. V publikovaných studiích se liší zejména v trvání udržování fáze – mnoho autorů aplikovalo léčbu pouze po dobu jednoho roku, naopak jiní, zejména holandská autoři, pokračovali v udržovací léčbě v prodloužených intervalech i po 2. roce léčby (29).

KONTRAIINDIKACE

Léčba je jednoznačně kontraindikována u pacientů s malou kapacitou měchýře (objem pod 150 ml), při aktivním uroinfektu či hematurii. Dalšími kontraindikacemi jsou striktury uretry či stavy výrazně ztěžující katetrizaci, objemné divertikly měchýře a nekontrolovatelná hyperaktivita detruzoru (9). Kontraindikací je i přítomnost penilní protézy nebo gravidita. Opatrnosti je dle výrobce (Medical Enterprises Europe B.V., Nizozemsko) třeba při metalických implantátech v malé pánvi a při přítomnosti pacemakerů či kardiostimulátorů – zde je doporučeno vyjádření kardiologa. U pa-

cientů s alergií či intolerancí na MMC je možno aplikovat epirubicin.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Nežádoucí účinky (NÚ) spojené s RITE jsou arbitrárně děleny na ty, jež se vyskytují přímo během aplikace RF a na nežádoucí účinky, které přetrvávají i po léčbě. Většina z nich je mírného stupně a vymizí spontánně během několika dnů od ukončení terapie. Při aplikaci se nejčastěji vyskytují cystalgie a spasmy měchýře, jejichž výskyt je v metaanalýze Lammersové udáván ve 21,6 % a 17,5 % (28). Závažné spasmy vedoucí až k netlumené kontrakci mohou výrazně komplikovat průběh a účinnost léčby. Po aplikaci RITE se relativně často vyskytují LUTS-like příznaky (dysurie, frekvence, urgencye a nykturie) (25,6 %) a hematurie (6 %). Výskyt alergických reakcí je udáván v rozmezí 0–24 %. Striktura uretry je popisována v 0–10 %. Ukončení léčby v souvislosti s nežádoucími účinky je udáváno v rozmezí 4–9 % (9, 28). Závažnou, ale ojedinělou komplikací popsanou ve dvou zahraničních studiích po ablativním protokolu, je rozvoj svráštělého měchýře s těžkou inkontinencí (8, 30). Recentně popsal obdobnou situaci u jednoho pacienta Brisuda a kol. (31). Typickým jevem pozorovaným u většiny pacientů při kontrolní cystoskopii po indukční fázi je ložisko bělavé tkáně na zadní stěně – tzv. tepelná reakce zadní stěny. Jedná se o asymptomatickou, spontánně ustupující reakci, vznikající v místě kontaktu RF antény se stěnou měchýře. Nežádoucí účinky po RITE jsou obdobného spektra jako po CHT. Vyskytují se s mírně vyšší frekvencí i závažností a většina z nich spontánně vymizí (28). Oproti BCG je RITE provázena častějším výskytem cystalgií, spazmů měchýře, uretrálních striktur a s obtížemi spojenými s katetrizací i s více alergickými reakcemi. Naopak po BCG se častěji vyskytují celkové obtíže, jako horečka, únava, bolesti kloubů a z urologických symptomů pak hematurie, inkontinence a frekvence (32). Přesné zhodnocení NÚ radiofrekvencí indukované chemohypertermie na základě dat z literatury je nicméně velmi obtížné z několika důvodů. Starší studie hodnotily

NÚ na základě nevalidovaných dotazníků, zatímco v novějších studiích byla využívána společná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky (CTCAE stupnice). Ve většině studií nebylo autory uváděno profylaktické užívání anticholinergik či podávání analgetik, což může také vést k podhodnocení skutečného výskytu NÚ. Rovněž fakt, že v různých studiích byly výsledky hodnoceny v per-protocol (PP) analýze či v intention-to-treat (ITT) analýze, vede k nepřesnostem v reportování NÚ.

KLINICKÉ ZKUŠENOSTI

Studie hodnotící klinické dopady léčby RITE jsou relativně početné, limitací je nicméně fakt, že dosud jsou k dispozici data pouze ze tří randomizovaných prospektivních multicentrických studií. Jejich výsledky, společně s daty z dalších relevantních studií, jsou shrnuty níže. Výsledky 22 validních studií srovnávajících RITE s instilacemi MMC byly zhodnoceny Lammersovou v systematické metaanalýze z r. 2011 (28). Primárním sledovaným parametrem byl čas do recidivy, sekundárními cíli byly čas do progresu, míra zachování měchýře a nežádoucí účinky. Radiofrekvencí indukovaná chemohypertermie byla spojena se snížením frekvence recidiv o 59 % oproti CHT s MMC. Vzhledem ke krátké době sledování v hodnocených studiích, jejich heterogenitě i k malému množství randomizovaných studií nebylo možné zhodnotit čas do recidivy a čas do progresu. Celková míra zachování měchýře po RITE dosáhla 87,6 %, což je více než po CHT s MMC, ale k jednoznačným závěrům chybí validní srovnávací studie. Nežádoucí účinky léčby RITE byly častější a mírně závažnější než po CHT s MMC, ale bez dosažení statistické významnosti. V review van Valenberga shrnující výsledky studií publikovaných v letech 2011 až 2015 je míra zachování měchýře uváděna v rozmezí 71–100 % v závislosti na léčebném protokolu (9). V prospektivní randomizované studii Colomba bylo 83 pacientů s vysoce a středně rizikovým NMIBC léčeno pomocí RITE nebo MMC (8). Hodnocenými parametry byly délka přežití bez recidivy a pravděpodobnost vzniku recidivy. Při sledování v minimální délce 24 měsíců byl v obou

parametrech prokázán jednoznačný efekt ve prospěch RITE. Pravděpodobnost vzniku recidivy po 24 měsících byla několikanásobně nižší ve skupině léčené RITE proti skupině MMC (17 % vs. 58 %) ($p = 0,0002$). Dlouhodobé výsledky léčby u stejné skupiny pacientů pak tito autoři publikovali v retrospektivní analýze v roce 2011 (33). Desetiletého přežití bez onemocnění bylo dosaženo u 53 % pacientů léčených RITE, oproti 15 % ve skupině MMC ($p < 0,001$). Měchýř byl zachován u 86 % v RITE skupině, proti 79 % v rameni s MMC, bez dosažení statisticky významného rozdílu ($p = 0,129$). Arends a kolegové sledovali v prospektivní randomizované multicentrické studii 190 pacientů se středně či vysoce rizikovým NMIBC (34). Tito pacienti podstoupili léčbu RITE (šest aplikací indukce a dalších šest v udržovacím protokolu) či jeden rok trvající léčbu BCG (protokol dle Moralese). Primárním cílem bylo sledování dvouletého přežití bez recidivy v intention-to-treat (ITT) a per-protocol (PP) analýze u 190, resp. 147 pacientů s papilárním NMIBC. Dle ITT analýzy nedosahovaly rozdíly ve dvouletém přežití v RITE a BCG rameni (78,1 % vs. 64,8 %) statistické významnosti ($p = 0,08$). PP analýza ale ukázala statisticky významný rozdíl ve prospěch RITE oproti BCG (81,8 % vs. 64,8 % ($p = 0,02$)). Progrese v obou skupinách byla nižší než 2 %. Limitem této studie bylo její předčasné ukončení pro pomalý nábor, a s tím související nedostatečná statistická síla. Cílem retrospektivní multicentrické studie van Valenberg a spolupracovníků bylo vyhodnocení efektivity léčby RITE u 150 pacientů s CIS s ohledem na předchozí podstoupenou terapii (35). Výsledky byly hodnoceny v celé skupině i separovaně ve skupinách BCG rezistentních pacientů, BCG léčených pacientů (bez BCG rezistence) a u dosud neléčených pacientů. Statisticky významný byl rozdíl v kompletní odpovědi na terapii po šesti měsících, která pro výše uvedené skupiny dosahovala 46,0 %, 71,7 % a 83,0 % ($p < 0,001$). Při střední délce sledování 35,8 měsíců dosahovalo celkové přežití 78,0 % a přežití bez cystektomie 78,5 %. Míra zachování měchýře se také významně lišila při analýze podskupin a dosahovala 71,4 % a 84,1 % u BCG rezistentních resp. BCG léčených pacientů a 86,7 % u dosud neléčených pacientů ($p = 0,006$).

K progresi došlo u 13,3 % pacientů. Aplikace vyšší dávky (2×40 mg vs. 2×20 mg MMC) vykazovala trend ($p = 0,06$) lepší kompletní odpovědi na terapii. V multicentrické studii HYMN bylo randomizováno 104 pacientů s recidivou NMIBC po předchozí BCG terapii do ramene s RITE (40 mg MMC) a do kontrolní skupiny (léčené BCG, MMC, či EMDA) (36). Primárními cíli byly délka přežití bez onemocnění v obou ramenech a kompletní odpověď za tři měsíce v podskupině s CIS. Medián sledování u pacientů bez recidivy byl 36 měsíců. Autoři neprokázali statisticky významný rozdíl v těchto sledovaných parametrech. Při analýze podskupin bylo u papilárních tumorů léčených RITE pozorováno nesignifikantní zvýšení dvouletého přežití bez onemocnění proti kontrolní skupině (53 % vs. 24 %) ($p = 0,11$). Naopak pacienti s CIS léčení RITE vykazovali signifikantně nižší přežití bez recidivy proti kontrolní skupině ($p = 0,01$). Progrese po 35 měsících dosahovala 8 %. Tolerance léčby byla obdobná v obou skupinách. Studie byla předčasně uzavřena po interim analýze pro vyšší než očekávanou úroveň recidiv u CIS pacientů. Limitací studie je její nedostatečná statistická síla a zejména pak heterogenita randomizovaných pacientů i heterogenita léčby v kontrolním rameni. Výsledky léčby RITE u velkého souboru 299 intenzivně předléčených pacientů s mediánem sledování 55,5 měsíců publikovala v retrospektivní studii v roce 2021 Brummelhuis (29). Léčbu BCG podstoupilo 85,4 % pacientů a léčbu MMC 50,4 %. Ve skupině 234 BCG předléčených pacientů se u 178 (65 %) z nich jednalo o BCG refrakterní onemocnění. Odpověď na léčbu byla hodnocena u 128 pacientů s primárním či konkomitantním CIS v šesti měsících a dále za 12 a 24 měsíců a po pěti letech. U skupiny papilárních nádorů, zahrnující 146 pacientů bylo hodnoceno přežití bez recidivy v jednom, dvou a pěti letech. U pacientů s CIS byla kompletní odpověď na léčbu v šesti měsících 56,0 %. Trvající odpověď pak dosahovala 79,7 %, 66,5 %, a 40,3 % v jednom, dvou a pěti letech. U pacientů s papilárními nádory dosahovalo přežití bez recidivy 77,9 %, 57,5 % a 37,2 % ve stanovených intervalech. V analýze podskupin bylo u skupiny BCG refrakterních nádorů dosaženo kompletní odpovědi v šesti měsících

u 54,5 % pacientů s CIS a u 43,8 % u pacientů s reziduálními papilárními nádory. Trvání odpovědi na terapii bylo u této skupiny s BCG refrakterními nádory dlouhodobé. V celé kohortě progredovalo 8,5 % pacientů a zachování měchýře bylo dosaženo v 70,8 %. Sledování efektu léčebné dávky ukázalo, že ablativní dávka zvyšovala RFS a byla spojena s trendem zlepšení kompletní odpovědi ($p = 0,01$). Dle autorů by tak měla být aplikována u pacientů s CIS či s reziduálním papilárním tumorem při zahájení léčby. Zároveň doporučují prodloužení RITE léčby alespoň na dva roky. Komplikace i onkologické výsledky „odložené“ radikální cystektomie po RITE pro předchozí selhání BCG terapie oproti časně RCYE byly hodnoceny retrospektivně v prospektivní databázi pacientů, kteří podstoupili RCYE (v období 2011–2017) pro diagnózu vysoce rizikového NMIBC (37). Časnou RCYE podstoupilo 102 pacientů ihned po diagnóze vysoce rizikového NMIBC či po selhání BCG, 36 pacientů po selhání BCG nejprve podstoupilo RITE a po jejím selhání pak RCYE. Střední věk pacientů byl srovnatelný a medián délky sledování byl 24 měsíců v obou skupinách. Nebyly shledány signifikantní rozdíly v parametrech, jež indikují náročnost operace: trvání operace, krevní ztráty při operaci, délka hospitalizace a úroveň rehospitalizace během 90 dnů od výkonu. Ve studii nebyly prokázány signifikantní rozdíly mezi oběma skupinami v čase do recidivy ani v celkovém a pro nádor specifickém přežití. Autoři uzavírají, že RCYE po RITE aplikované po BCG selhání není spojena s vyšší náročností operačního výkonu a s následnými komplikacemi, ani není zatížena horšími onkologickými výsledky oproti časně RCYE.

DISKUZE

Výše uvedené randomizované studie jsou přínosné pro posouzení klinického významu metody radiofrekvenčně indukované chemohypertermie RITE v léčbě NMIBC. Je ale nutné zmínit, že jejich validita vykazuje limity z důvodu nedostatečné statistické síly pro nízké množství randomizovaných pacientů, či pro předčasné ukončení pro pomalý nábor. Rov-

něž je třeba vzít v úvahu i fakt, že v dosud provedených studiích byly skupiny tvořeny heterogenními pacienty (předchozí léčba, nejasná definice BCG selhání, heterogenita kontrolních skupin). Lišily se i léčebné protokoly v uvedených studiích, a to jak v aplikované dávce MMC (2×20 či 2×40 mg), tak v počtu aplikací. Slibnými se jeví data získaná analýzou podskupin dle přítomnosti CIS a dle předchozí BCG terapie, nicméně limitujícími pro kvalitní analýzu jsou opět malé počty pacientů v souborech. Nevýhodou metody Synergo-RITE je kromě její časové náročnosti i její vysoká finanční nákladnost. Tyto faktory mohou limitovat rozšíření metody i v rámci experimentální aplikace a souviset tak s relativním nedostatkem statisticky validních randomizovaných studií zabývajících se touto léčbou.

Radiofrekvencí indukovaná chemohypertermie vykazuje slibné výsledky v léčbě NMIBC za akceptovatelného bezpečnostního profilu, nicméně jednoznačné zhodnocení její efektivity není z dosud dostupných dat možné. K přesnějšímu zhodnocení účinnosti terapie RITE a k identifikaci podskupin NMIBC, u nichž by měla tato léčba nejlepší potenciál, je třeba prospektivních randomizovaných studií na dobře definovaných skupinách pacientů. Stanovení kritérií FDA pro BCG selhání umožňuje vytvoření homogenních skupin. Je však otázkou, zda nutnost splnění FDA kritérií pro zařazení do studií nemůže v době trvajícího nedostatku BCG znamenat výraznou překážku náboru pacientů. Perspektiva využití metody RITE v léčbě rizikového NMIBC se bude odvíjet také od účinnosti dalších již schválených terapií pro tuto indikaci, mezi něž patří i systémová terapie pembrolizumabem. Roli bude hrát i bezpečnostní profil nových terapií s ohledem na věkové a výkonostní charakteristiky populace pacientů s NMIBC.

V České republice je od 1. 1. 2021 v seznamu výkonů MZČR zaregistrován výkon 76534 „Radiofrekvenčně indukovaná intravezikální chemohypertermie“. Platnými indikačními kritérii, na základě kterých je léčba v ČR hrazena, jsou Ta-T1 high grade nebo CIS nádory v případě selhání intravezikální termochemoterapie a pacienti extrémně riziková z progresu povrchového nádoru do karcinomu invazivního (Ta-1 a Tis nádory velkého rozsahu nebo recidivující v krátkém intervalu) v případě

nedostupnosti BCG. Výkon je oprávněno provést pouze vysoce specializované onkourologické centrum. V současné době je v České republice metoda dostupná na Urologické klinice 2. LF UK a FN Motol a na Urologické klinice FN Brno, což rozšiřuje portfolio terapeutických možností, které můžeme v ČR nabídnout pacientům splňujícím indikační kritéria.

ZÁVĚR

Radiofrekvenčně indukovaná chemohypertermie je jednou z terapeutických možností, které můžeme nabídnout pacientům, u nichž nelze BCG

selhání řešit radikální cystektomií. Předností této technologicky sofistikované metody je možnost optimalizace léčby s ohledem na individuální charakteristiky pacientů, což ji odlišuje od dalších, aktuálně dostupných metod hypertermické chemoterapie. Výsledky dosud provedených studií nicméně neumožňují jednoznačné závěry ohledně účinnosti této metody. Tento fakt se promítá i do pozice Evropské urologické společnosti, která hodnotí doporučení k léčbě touto metodou stupněm slabé. K definitivnímu objasnění rizik a klinické účinnosti léčby NMIBC pomocí radiofrekvenčně indukované chemohypertermie je třeba randomizovaných studií na dobře definovaných skupinách pacientů

LITERATURA

1. **World Health Organization.** Population Fact Sheets: World <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>; 2018 [otevřeno 25 dubna 2022].
2. **Woldu SL, Bagrodia A, Lotan Y.** Guideline of guidelines: non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.* 2017; 119: 371–80.
3. **Sylvester RJ.** Natural history, recurrence, and progression in superficial bladder cancer. *Scientific World Journal.* 2006; 6: 2617–2625.
4. **Babjuk M, Burger M, Compérat E, et al.** EAU Guidelines on Non Muscle Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2022, <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>.
5. **Shore ND, Palou Redorta J, Robert G, et al.** Non-muscle-invasive bladder cancer: an overview of potential new treatment options. *Urol Oncol.* 2021; 39(10): 642–663.
6. **Campodonico F, Di Stasi S, Lev GM, et al.** Intravesical Chemotherapy and Chemohyperthermia in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer; An Overview on Drug Administration Technologies and Pharmacokinetics. *Curr Drug Metab.* 2017; 18(7): 657–665.
7. **Rigatti P, Lev A, Colombo R.** Combined intravesical chemotherapy with mitomycin C and local bladder microwave-induced hyperthermia as a preoperative therapy for superficial bladder tumors. A preliminary clinical study. *Eur Urol.* 1991; 20(3): 204–10.
8. **Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A, et al.** Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2003; 21(23): 4270–4276.
9. **van Valenberg H, Colombo R, Witjes F.** Intravesical radiofrequency-induced hyperthermia combined with chemotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Hyperthermia.* 2016; 32(4): 351–62.
10. **England HR, Anderson JD, Minasian H, et al.** The therapeutic application of hyperthermia in the bladder. *Br J Urol.* 1975; 47: 849–52.
11. **Tan WP, Longo TA, Inman BA.** Heated Intravesical Chemotherapy: Biology and Clinical Utility. *Urol Clin North Am.* 2020; 47(1): 55–72.
12. **Diederich CJ.** Thermal ablation and high-temperature thermal therapy: overview of technology and clinical implementation. *Int J Hyperthermia.* 2005; 21(8): 745–53.

13. Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002; 43(1): 33–56.
14. Haveman J, Smals OA, Rodermond HM. Effects of hyperthermia on the rat bladder: a pre-clinical study on thermometry and functional damage after treatment. *Int J Hyperthermia*. 2003; 19: 45–57.
15. Oei AL, Kok HP, Oei SB, et al. Molecular and biological rationale of hyperthermia as radio- and chemosensitizer. *Adv Drug Deliv Rev*. 2020; 163–164: 84–97.
16. Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2008; 44(17): 2546–2554.
17. Maeda H, Tsukigawa K, Fang J. A Retrospective 30 Years After Discovery of the Enhanced Permeability and Retention Effect of Solid Tumors: Next-Generation Chemotherapeutics and Photodynamic Therapy-Problems, Solutions, and Prospects. *Microcirculation (New York, NY: 1994)*. 2016; 23(3): 173–182.
18. Au JL, Wientjes MG. Combination intravesical hyperthermia and chemotherapy for bladder cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2010; 26: 1155–60.
19. Inman BA, Etienne W, Rubin R, et al. The impact of temperature and urinary constituents on urine viscosity and its relevance to bladder hyperthermia treatment. *Int J Hyperthermia*. 2013; 29: 206–10.
20. van der Heijden AG, Dewhirst MW. Effects of hyperthermia in neutralising mechanisms of drug resistance in non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Hyperthermia*. 2016; 32(4): 434–45.
21. Franke K, Kettering M, Lange K, Kaiser WA, Hilger I. The exposure of cancer cells to hyperthermia, iron oxide nanoparticles, and mitomycin C influences membrane multidrug resistance protein expression levels. *Int J Nanomed*. 2013; 8: 351–63.
22. Evans SS, Repasky EA, Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nature reviews Immunology*. 2015; 15(6): 335–349.
23. Milani V, Noessner E, Ghose S, et al. Heat shock protein 70: role in antigen presentation and immune stimulation. *Int J Hyperthermia*. 2002; 18(6): 563–575.
24. Arends TJ, Falke J, Lammers RJ, et al. Urinary cytokines in patients treated with intravesical mitomycin-C with and without hyperthermia. *World J Urol*. 2015; 33: 1411–17.
25. Ware MJ, Tinger S, Colbert KL, et al. Radiofrequency treatment alters cancer cell phenotype. *Sci Rep*. 2015; 5: 12083.
26. van Valenberg FJP, van der Heijden AG, Lammers RJM, et al. Intravesical radiofrequency induced hyperthermia enhances mitomycin C accumulation in tumour tissue. *Int J Hyperthermia*. 2018; 34(7): 988–993.
27. Curley SA, Palalon F, Sanders KE, Koshkina NV. The effects of non-invasive radiofrequency treatment and hyperthermia on malignant and nonmalignant cells. *Int J Environ Res Public Health*. 2014; 3: 11(9): 9142–53.
28. Lammers RJ, Witjes JA, Inman BA, et al. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non muscle invasive bladder cancer: A systematic review. *Eur Urol*. 2011; 60: 81–93.
29. Brummelhuis ISG, Wimper Y, Witjes-van Os HGJM, et al. Long-Term Experience with Radiofrequency-Induced Hyperthermia Combined with Intravesical Chemotherapy for Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Cancers*. 2021; 13: 377.
30. Colombo R, Da Pozzo LF, Lev A, et al. Local microwave hyperthermia and intravesical chemotherapy as bladder sparing treatment for selected multifocal and unresectable superficial bladder tumors. *J Urol*. 1998; 159: 783–7.
31. Brisuda A, Babjuk M, Stolz J. Intravezikální chemoterapie s využitím tepelné energie u pacientů s uroteriálním karcinomem močového měchýře bez invaze svaloviny. *Ces Urol*. 2017; 21(2): 122–128.

32. Arends TJH, Nativ O, Maffezzini M, et al. Results of the first randomized controlled trial comparing intravesical radiofrequency induced chemohyperthermia with mitomycin-C vs. BCG for adjuvant treatment of patients with intermediate-and high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2015; 14: e944.
33. Colombo R, Salonia A, Leib Z, et al. Long term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermochemotherapy with mitomycin C alone as adjuvant treatment for non muscle invasive bladder cancer (NMIBC). *BJU Int.* 2011; 107: 912–918.
34. Arends TJ, Nativ O, Maffezzini M, et al. Results of a randomised controlled trial comparing intravesical chemohyperthermia with mitomycin C versus bacillus Calmette Guérin for adjuvant treatment of patients with Intermediate- and High risk Non Muscle invasive Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2016; 69(6): 1046–1052.
35. van Valenberg FJP, Kajtazovic A, Canepa G, et al. Intravesical Radiofrequency-Induced Chemohyperthermia for Carcinoma in Situ of the Urinary Bladder: A Retrospective Multicentre Study. *Bladder Cancer.* 2018; 4(4): 365–376.
36. Tan WS, Panchal A, Buckley L, et al. Radiofrequency-induced Thermo-chemotherapy Effect Versus a Second Course of Bacillus Calmette-Guérin or Institutional Standard in Patients with Recurrence of Non-muscle-invasive Bladder Cancer Following Induction or Maintenance Bacillus Calmette-Guérin Therapy (HYMN): A Phase III, Open-label, Randomised Controlled Trial. *Eur Urol.* 2019; 75(1): 63–71.
37. Sri D, Lee HJ, El-Gemmal S, et al. Cystectomy outcomes in patients who have failed Radiofrequency-induced Thermo-chemotherapeutic Effect Mitomycin-C (RITE-MMC) treatment for high-risk non-muscle invasive bladder cancer (HRNMIBC) – Does it complicate surgery and adversely impact oncological outcome? *Urol Oncol.* 2021; 39(5): 300.e15–300.e20.



Soutěž ČUS o nejlepší původní vědeckou práci publikovanou v časopise Česká urologie 2022

Soutěž ČUS



Všechny původní vědecké práce publikované v časopise Česká urologie v roce 2022 budou do soutěže zařazeny automaticky.

Podmínkou zařazení je, že první autor bude urolog.

Vítězné práce budou vyhlášeny na Výroční konferenci ČUS 2023.

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

Hodnocení bolestivosti transperineální biopsie prostaty v lokální anestezii

Evaluation of pain of transperineal prostate biopsy under local anaesthesia

Jiří Stejskal, Vanda Adamcová, Roman Zachoval

Urologická klinika 3. lékařské fakulty a Fakultní Thomayerovy nemocnice v Praze

Došlo: 11. 5. 2022

Přijato: 30. 6. 2022

Kontaktní adresa:

MUDr. Jiří Stejskal

Urologická klinika 3. lékařské fakulty a Fakultní

Thomayerovy nemocnice

Vídeňská 800, 140 59 Praha 4

email: jiri.stejskal@ftn.cz

Střet zájmů: Nezávislý článek.

Prohlášení o podpoře: Nezávislý článek.

Hlavní stanovisko práce: Transperineální biopsie prostaty v lokální anestezii je dobře proveditelná a pacienti dobře tolerovaná. Bolestivost lokální anestezie je nižší než bolestivost vlastních odběrů bioptických vzorků. Tolerance výkonu se zvyšuje s věkem pacienta. Velikost prostaty a počet odebíraných vzorků nemají na bolestivost biopsie signifikantní vliv.

Major statement: Transperineal prostate biopsy under local anaesthesia is easy to perform and well tolerated by the patients. Patients report that the biopsy itself is more painful than the application of local anaesthesia. The tolerability of the procedure increases with patient age. Prostate size or number of cores have no significant effect on patient reported pain.

ABSTRAKT

Stejskal J, Adamcová V, Zachoval R. Hodnocení bolestivosti transperineální biopsie prostaty v lokální anestezii.

Cíl: Cílem práce je zhodnotit bolestivost transperineální biopsie prostaty (TPBxP) v lokální anestezii (LA) pomocí subjektivního hodnocení pacientů podstupujících výkon.

Metody: Soubor obsahuje 55 pacientů, kteří podstoupili TPBxP v LA. Ve 26 případech se jednalo o první biopsii a ve 29 případech o opakovanou biopsii. V průměru bylo odebíráno 15 vzorků na pacienta (12–18). LA byla provedena pomocí 50 ml 1% mezokainu, premedikace perorálními či intravenózními analgetiky nebyla v našem souboru použita. Pacienti hodnotili bolestivost výkonu na škále od 1 (žádná bolest) do 10 (maximální představitelná bolest), separovaně pro aplikaci LA a odběr transperineálních bioptických vzorků. Získaná data byla korelována s věkem pacientů, velikostí prostaty, počtem odebíraných vzorků a hodnotou PSA.

Výsledky: Průměrný věk pacientů byl 66,85 let (54–78). Průměrné PSA bylo 10,11 ng/ml (0,66–53,6). Průměrná velikost prostaty byla 46 ml (17–126). Průměrná bolestivost aplikace LA byla 2,04 (1–7, medián 2) a průměrná bolestivost vlastní biopsie byla 4,05 (1–7, medián 4). Z hodnocených korelací jsou významné pouze vyšší pozitivní korelace bolestivosti aplikace LA a bolestivosti odběru biopsií. Dále potom

negativní korelace mezi věkem pacienta a jím udávanou bolestivostí.

Závěr: TPBxP v LA je pacienty dobře tolerována. Vlastní biopsie je dle pacientů bolestivější než aplikace LA. Starší pacienti snášejí výkon v LA lépe. Počet odebraných vzorků, velikost prostaty a hodnota PSA nemají na bolestivost výkonu vliv.

KLÍČOVÁ SLOVA

Transperineální biopsie prostaty, lokální anestezie, bolestivost, karcinom prostaty.

SUMMARY

Stejskal J, Adamcová V, Zachoval R. Evaluation of pain of transperineal prostate biopsy under local anaesthesia.

Aim: The goal of the analysis is to evaluate patient reported pain during transperineal prostate biopsy (TPBxP) under local anaesthesia (LA).

Methods: We evaluated 55 patients who had a TPBxP under LA comprising 26 first and 29 repeated biopsies. On average 15 cores were obtained in each patient (12–18). The local anaesthesia was administered using 50cc of mesocaine applied to the perineal skin and prostate apex. No intravenous or oral analgesics were used. The patients reported the painfulness of both local anaesthesia and prostate biopsy using a scale of 1 (no pain) to 10 (highest pain imaginable). The data were then correlated with the patients' age, prostate size, PSA level and the number of taken biopsy cores.

Results: The mean patient age was 66.85 years (54–78), the mean PSA was 10.11ng/ml (0.66 – 53.6), and the average prostate size was 46cc (17–126). The mean patient reported pain was 2.04 (1–7, median 2) for the application of the LA and 4.05 (1–7, median 4) for the biopsy. There was a positive correlation between the application of LA and the biopsy itself. Furthermore, there was a negative correlation between patient age and the reported painfulness of TPBxP.

Conclusion: TPBxP is reasonably well tolerated by patients. The biopsy itself is more painful than the application of LA. Older patients tend to tolerate the procedure better. The PSA level, prostate

size and the number of biopsy cores have no effect on the patient reported pain.

KEY WORDS

Transperineal prostate biopsy, local anaesthesia, pain, prostate cancer.

.....

ÚVOD

Biopsie (Bx) prostaty má v diagnostice karcinomu prostaty (CaP) stále klíčovou úlohu a ani s pomocí nejmodernějších zobrazovacích či laboratorních metod ji nelze z diagnostického algoritmu CaP vynechat. Donedávna standardně prováděná transrektální biopsie prostaty (TRBxP) je v současné době stále častěji nahrazována transperineální biopsií prostaty (TPBxP), která je dle mnohých publikací zatížena nižším rizikem infekčních komplikací (1–6). Další výhodou TPBxP je lepší přístupnost ventrálně uložených oblastí prostaty. Nález ventrálně uložených suspektních ložisek CaP na magnetické rezonanci (MRI) prostaty je proto častou indikací k transperineálnímu odběru vzorků (4, 7–9). Dostupné analýzy ukazují, že TPBxP má v porovnání s TRBxP při transrektálních ultrazvukem (TRUS) naváděných systematických (4, 10–12) CIs srovnatelný záchyt CaP (včetně klinicky signifikantního CaP). Metaanalýza 8 studií s celkem 328 pacienty provedená Tu a kolektivem v roce 2019 potom udává signifikantně vyšší senzitivitu pro klinicky signifikantní CaP při fúzní biopsii prostaty pomocí TPBxP než pomocí TRBxP (86 % vs. 73 %) (8). Mnozí autoři zároveň udávají při TPBxP vyšší záchyt CaP v oblasti ventrální části prostaty a apexu (4, 7–9, 14). Toto je pravděpodobně způsobeno již zmíněnou lepší dostupností těchto oblastí při TPBxP či vynecháním těchto oblastí při předchozích TRBxP. Pro výše uvedené je nyní dle doporučení Evropské urologické asociace (European Association of Urology, EAU) TPBxP preferovanou technikou odběru biopsických vzorků prostaty (15).

Z pohledu pacienta je ale kromě rizika infekcí a lepšího přístupu k ventrálně uloženým ložiskům důležitá i bolestivost výkonu. Tato odpadá v pří-



Obr. 1. Lokální anestezie kůže a podkoží hráze (archiv autora)

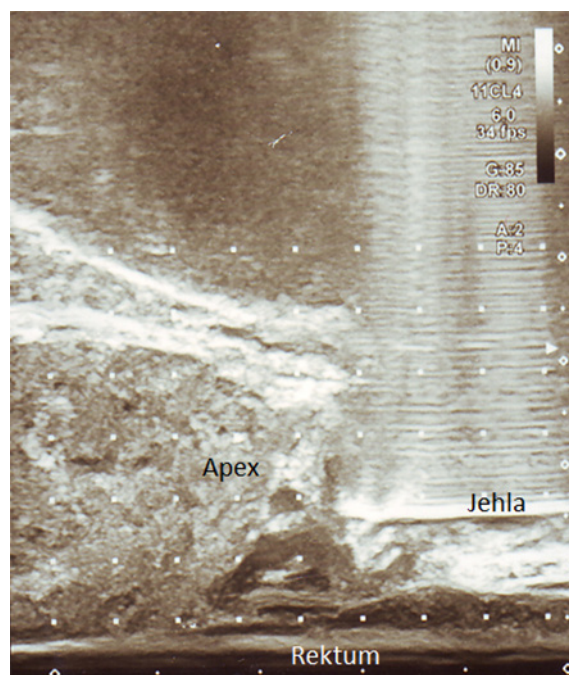
Fig. 1. Local anaesthesia of the perineal skin and subcutaneous tissues (author's archive)

padě provedení výkonu v celkové anestezii, která je ale zatížena vlastními riziky komplikací a zvýšenými náklady na medicínskou péči a mnohdy je spojena s jedno, či vícedenní hospitalizací. Čím dál tím více pacientů i pracovišť proto volí provedení TPBxP v lokální anestezii (LA) (7, 13, 16, 17), tak jako u dosud v LA běžně prováděné TRBxP. Dle systematické analýzy z roku 2019 je ale TPBxP spojena se signifikantně vyšší bolestivostí než TRBxP (4). V níže prezentované práci proto nabízíme analýzu bolestivosti výkonu udávanou pacienty, kteří podstoupili TPBxP v LA na našem pracovišti.

METODY

Soubor obsahuje 55 pacientů, kteří mezi lednem 2021 a únorem 2022 podstoupili TPBxP v LA. Jednalo se o tři systematické Bx se 12 vzorky na pacienta a 52 fúzních biopsií s jednou až třemi MRI suspektními lézemi. Při fúzní TPBxP jsme odebírali vždy 3–4 vzorky na lézi a následně 12 systematických vzorků. V průměru potom 15,13 vzorků na pacienta (12–18). Ve 26 případech se jednalo o první biopsii a ve 29 případech o opakovanou biopsii.

K LA jsme použili vždy 50 ml 1% mezokainu, z toho 40 ml k anestezii kůže a podkoží hráze (Obr. 1) a 10 ml jsme pod TRUS kontrolou aplikovali k apexu prostaty (Obr. 2). Premedikace perorálními či intravenózními analgetiky nebyla v našem souboru použita.



Obr. 2. Aplikace lokálního anestetika k apexu prostaty pod TRUS kontrolou (archiv autora)

Fig. 2. The application of local anaesthetic around the apex of the prostate under TRUS guidance (author's archive)

Pacienti hodnotili bolestivost výkonu slovně na škále od 1 (žádná bolest) do 10 (maximální představitelná bolest). Hodnocena byla separovaně bolestivost aplikace LA a bolestivost odběru bioptických vzorků. Pacientů jsme se na bolestivost dotazovali ihned po provedení LA a ihned po provedení Bx.

Takto získaná data byla potom vyhodnocena a v programu Microsoft Excel 360 jsme vypočítali Pearsonův koeficient korelace mezi pacienty udávající bolestivostí LA a Bx jednak mezi sebou, a dále s věkem pacientů, velikostí prostaty, počtem odebíraných vzorků a hodnotou prostatického specifického antigenu (PSA). Korelace je udávána jako hodnota mezi +1 (přímá úměrnost) a -1 (nepřímá úměrnost). Pro malý počet pacientů v souboru nebyla provedena analýza statistické významnosti výsledků, které proto slouží zejména jako ukazatel trendu.

VÝSLEDKY

Analýzou souboru jsme získali následující výsledky (minima a maxima v závorkách). Průměrný věk pacientů byl 66,85 let (54–78). Průměrné PSA v souboru

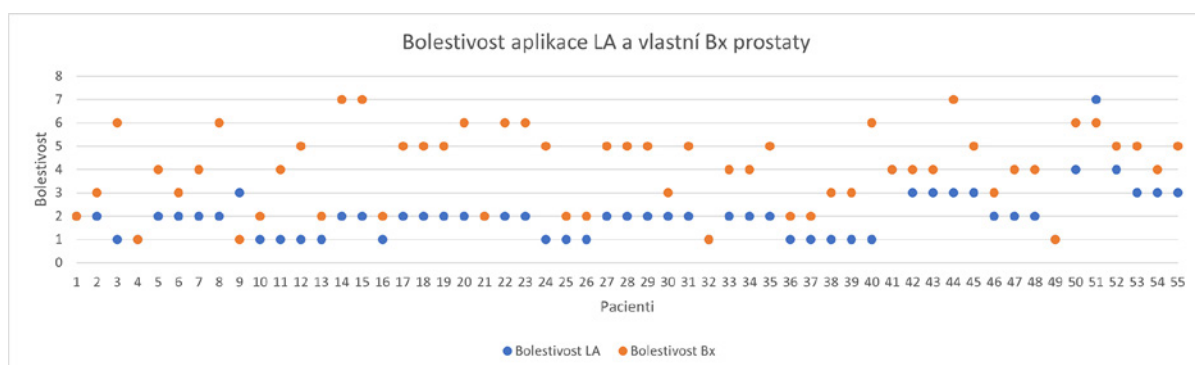
potom 10,11 ng/ml (0,66–53,6). Velikost prostaty měřená TRUS byla v průměru 46 ml (17–126). V souboru jsme zaznamenali jednu komplikaci charakteru Clavien-Dindo 1 (močovou retenci). Pacienti udávali průměrnou bolestivost LA 2,04 (1–7, medián 2) a průměrnou bolestivost vlastní Bx 4,05 (1–7, medián 4). Graf 1 zobrazuje bolestivost výkonu udávanou jednotlivými pacienty. Tabulka 1 udává výsledky hodnocení korelací mezi bolestivostí aplikace LA a vlastního odběru bioptických vzorků s hodnocenými parametry. Z těchto jsou významné pouze vyšší pozitivní korelace bolestivosti aplikace LA a bolestivosti odběru biopsií. Tedy, že vyšší bolestivost aplikace LA znamená vyšší bolestivost následujícího odběru biopsií. Dále je patrná negativní korelace mezi věkem pacienta a udávanou bolestivostí, tedy že starší pacienti snášejí výkon lépe. Ostatní hodnocené korelace jsou spíše nevýznamné.

Tab. 1. Korelace bolestivosti aplikace lokální anestezie a odběru transperineálních bioptických vzorků prostaty mezi sebou a dále s věkem pacientů, počtem odebíraných vzorků, velikostí prostaty a hodnotou PSA

Tab. 1. A correlation of patient reported painfulness of the application of local anaesthesia and the transperineal biopsy itself, both to each other and to patient age, prostate size, and total PSA

Vztah		korelace
Lokální anestezie	Biopsie	0,39
	Lokální anestezie	0,05
Velikost prostaty	Biopsie	-0,02
	Lokální anestezie	-0,09
Počet bioptických vzorků	Biopsie	-0,07
	Lokální anestezie	-0,29
Věk	Biopsie	-0,39
	Lokální anestezie	0
PSA	Biopsie	-0,09
	Lokální anestezie	0

PSA – hodnota celkového prostatického specifického antigenu



Graf 1. Hodnoty bolestivosti výkonu udávaných jednotlivými pacienty

Graph 1. Patient reported pain scores

DISKUZE

V současné době přibývá pracovišť, které v souladu s doporučenými postupy EAU (15) provádějí TPBxP. Z obavy před bolestivostí výkonu bylo vyšetření často prováděno v celkové či spinální anestezii, aktuálně ale množství pracovišť přechází k provedení TPBxP v LA v rámci ambulantní péče (7, 13, 16, 18).

Výsledky TPBxP se v poslední době zabývá množství publikací. V případě hodnocení TPBxP v LA je ale metodika a efektivita LA často opomíjena (19). Dostatečná LA je však pro provedení výkonu velmi důležitá nejen pro komfort pacienta, ale například i k prevenci nežádoucích pohybů po synchronizaci obrazů při fúzní biopsii.

Provedení TPBxP v LA zahrnuje jednak anestezii kůže a podkoží hráze a dále LA prostaty. Hráz a její podkoží je zpravidla infiltrováno lokálním anestetikem. V našem souboru jsme použili 40 ml 1% mezokainu. Prostata je znecitlivěna aplikací lokálního anestetika do oblasti apexu či laterálně k odstupu semenných váčků. V našem souboru jsme dále 10 ml mezokainu aplikovali k apexu prostaty, neboť aplikace do oblasti odstupu váčků je transperineálně, zejména v případě větších prostat, obtížnější. Apex prostaty je zároveň dle některých autorů nejcitlivější částí prostaty (20, 21). Ke znecitlivění hráze lze místo infiltrace anestetikem použít i pudendální bloku. Jeho efektivitu srovnal v práci z roku 2010 Iremashvili a kolektiv (19). Zajištění pudendálního bloku je dle uvedené práce náročnější na provedení než standardní infiltrační LA a pacienti hodnotili aplikaci LA v případě pudendálního bloku jako bolestivější než standardní techniku opichu. Následnou Bx pacienti popisovali jako méně bolestivou.

V práci z roku 2019 Stefanova a kolektiv (7) popisují soubor 1 278 pacientů, kteří podstoupili TPBxP v LA. Pacienti udávali bolestivost výkonu slovně na škále od 1 do 10 obdobně jako v našem souboru. Pacienti hodnotili nejprve bolestivost aplikace LA (v průměru 3,1 z 10) a následně bolestivost vlastní Bx (v průměru 3 z 10). V našem souboru jsme dosáhli obdobných výsledků (průměrná bolestivost LA v 2,04 z 10, a bolestivost Bx 4,05 z 10). V obou studiích pacienti výkon v LA celkem dobře tolerovali.

V práci z roku 2020 (18) Dr. Ryšánková popisuje soubor 208 pacientů podstupujících TPBxP v LA provedené pomocí 1% mezokainu (množství ani technika opichu není uvedena). Komfort vyšetření dle autorů zvyšovalo použití nesteroidního antiflogistika rektálně. Pacienti v souboru snášeli TPBxP v LA hůře než TRBxP, konkrétní bolestivost udávaná pacienty ale není v hodnocení popsána.

Soubor 724 pacientů, kteří podstoupili free-hand TPBxP v LA, hodnotí též Marra a kolektiv v publikaci z roku 2020 (13). Anestezie provedli použitím 20 ml 1% lidokainu aplikovaného k apexu prostaty dorzálně a následně do podkoží perinea. Výkon pacienti relativně dobře tolerovali s průměrnou udávanou bolestivostí 4,7. Tedy pravděpodobně vyšší než v našem souboru, vzhledem k rozdílům v metodice je ale srovnání spekulativní. Aplikace LA byla dle pacientů bolestivější než odběr vzorků.

Ke snížení bolestivosti lze pacienty před vyšetřením připravit pomocí perorálních či intravenózních analgetik. Dále lze použít topických mastí či čípků. Takto pacienti připravovali například ve studii Basse a kolektivu popisující TPBxP v LA u 216 pacientů. Bolestivost výkonu ale hodnotili pouze u prvních 14 pacientů. Bolestivost výkonu byla v průměru 1,6 (škála 1–10), jeden výkon museli přerušit pro přílišnou bolestivost. Na základě naší i dalších výše uvedených prací je ale zřejmé, že pacienti výkon dobře tolerují i při provedení pouhé LA, bez předchozí farmakologické přípravy. Dle dostupné literatury je tedy TPBxP v LA pacienti obecně dobře snášena (16, 19, 22). Ke stejným závěrům docházíme i v naší analýze (medián bolestivosti LA 2/10 a vlastní Bx 4/10).

Hodnotíme-li zvlášť aplikaci LA a vlastní TPBxP, je LA méně bolestivou částí výkonu, což je v souladu s našimi dosavadními zkušenostmi s TRBxP. Někteří autoři nicméně udávají aplikaci LA jako mírně bolestivější než vlastní Bx (7, 13). Toto může být způsobeno odlišnou technikou aplikace LA.

V našem souboru jsme kromě hodnocení pacienty udávané bolestivosti LA a Bx tyto korelovali s dalšími faktory. Cílem této korelace bylo identifikovat případné prediktory vyšší bolestivosti výkonu, které by mohly například indikovat provedení

TPBxP v celkové anestezii. Jednalo se o velikost prostaty, počet vzorků, hodnotu PSA a věk pacientů. Mezi dosud publikovanými studiemi na téma bolestivosti TPBxP v LA jsme nenašli jiné práce, které pacienty udávanou bolestivost TPBxP srovnávaly s dalšími faktory. Získaná data tedy není možné porovnat s výsledky jiných studií.

Velikost prostaty, ani hodnota celkového PSA dle vypočtených korelací nemají na bolestivost TPBxP vliv. Stejně tak nemá na bolestivost BxP vliv celkový počet odebíraných vzorků. Při dostatečně lokálně znecitlivěné hrázi a prostatě by tedy bylo možné uvažovat i o provedení saturační Bx prostaty v LA. V současné době nicméně chybí data, která by toto jednoznačně potvrzovala.

Významnější je negativní korelace mezi věkem pacienta a bolestivostí jak LA, tak i vlastní Bx, tedy že starší pacienti udávají výkon jako méně bolestivý. Toto je v souladu s některými autory udávanou tendencí starších pacientů dissimulovat či udávat nižší bolestivost onemocnění či podstoupených výkonů. Příčiny jsou pravděpodobně multifaktoriální (23).

Druhou výraznější korelací v souboru je pozitivní korelace mezi bolestivostí LA a Bx, tedy že pacienti, kteří hůře tolerují aplikaci LA, budou prav-

děpodobně hůře tolerovat i následnou biopsii. Toto je v souladu se zkušenostmi z jiných výkonů v LA.

Limitací naší práce jsou relativně malý soubor hodnocených pacientů a absence srovnání s bolestivostí TRBxP. Mnohými autory je TPBxP hodnocena jako bolestivější než TRBxP (4, 18), jiní ale udávají bolestivost obou výkonů jako srovnatelnou (7). Systematická analýza z roku 2019 popisuje TPBxP jako výrazně bolestivější než TRBxP (4).

ZÁVĚR

Vzhledem k rostoucímu počtu prováděných TPBxP narůstá počet výkonů prováděných v LA. V této je výkon pacienty dobře tolerován, a to i bez použití perorální či intravenózní analgetické premedikace. Pacienti v našem souboru hodnotili vlastní biopsii jako bolestivější než aplikaci LA, přičemž starší pacienti snášejí výkon v LA lépe. Počet odebraných vzorků, velikost prostaty a hodnota PSA neměly na pacienty udávanou bolestivost výkonu vliv a nelze je tedy použít k predikci pacientů vhodných k provedení Bx v celkové anestezii. Výsledky analýzy bude vhodné ověřit vyhodnocením většího souboru pacientů.

LITERATURA

1. Grummet JP, Weerakoon M, Huang S, et al. Sepsis and 'superbugs': should we favour the transperineal over the transrectal approach for prostate biopsy? *BJU Int.* 2014; 114(3): 384–8.
2. Eldred-Evans D, Kasivisvanathan V, Khan F, et al. The Use of Transperineal Sector Biopsy as A First-Line Biopsy Strategy: A Multi-Institutional Analysis of Clinical Outcomes and Complications. *Urol J.* 2016 10; 13(5): 2849–55.
3. Berry B, Parry MG, Sujenthiran A, et al. Comparison of complications after transrectal and transperineal prostate biopsy: a national population-based study. *BJU Int.* 2020; 126(1): 97–103.
4. Xiang J, Yan H, Li J, Wang X, Chen H, Zheng X. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2019; 13: 17(1):31.
5. Pradere B, Veeratterapillay R, Dimitropoulos K, et al. Nonantibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* 2021; 205(3): 653–63.
6. Pilatz A, Veeratterapillay R, Köves B, et al. Update on Strategies to Reduce Infectious Complications After Prostate Biopsy. *Eur Urol Focus.* 2019; 5(1): 20–8.
7. Stefanova V, Buckley R, Flax S, et al. Transperineal Prostate Biopsies Using Local Anesthesia: Experience with 1,287 Patients. Prostate Cancer Detection Rate, Complications and Patient Tolerability. *J Urol.* 2019; 201(6): 1121–6.

8. **Tu X, Liu Z, Chang T, et al.** Transperineal Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy May Perform Better Than Transrectal Route in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2019; 17(5): e860–70.
9. **Rai BP, Mayerhofer C, Somani BK, et al.** Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion-guided Transperineal Versus Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion-guided Transrectal Prostate Biopsy – A Systematic Review. *Eur Urol Oncol*. 2021; 4(6): 904–913.
10. **Xue J, Qin Z, Cai H, et al.** Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget*. 2017; 8(14): 23322–36.
11. **Shen PF, Zhu YC, Wei WR, et al.** The results of transperineal versus transrectal prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2012; 14(2): 310–5.
12. **Guo LH, Wu R, Xu HX, et al.** Comparison between Ultrasound Guided Transperineal and Transrectal Prostate Biopsy: A Prospective, Randomized and Controlled Trial. *Sci Rep*. 2015; 5(1): 16089.
13. **Marra G, Marquis A, Tappero S, et al.** Transperineal Free-hand mpMRI Fusion-targeted Biopsies Under Local Anesthesia: Technique and Feasibility From a Single-center Prospective Study. *Urology*. 2020; 140: 122–31.
14. **Meyer AR, Mamawala M, Winoker JS, et al.** Transperineal Prostate Biopsy Improves the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer among Men on Active Surveillance. *J Urol*. 2020; 101097JU00000000000001523.
15. **Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al.** EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021; 79(2): 243–62.
16. **Bass EJ, Donaldson IA, Freeman A, et al.** Magnetic resonance imaging targeted transperineal prostate biopsy: a local anaesthetic approach. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017; 20(3): 311–317.
17. **Stejskal J, Hanáček V, Adamcová V, Zachoval R.** Transperineální biopsie v diagnostice karcinomu prostaty. *Ces Urol*. 2021; 25(2): 94–105.
18. **Ryšánková K, Hanzlíková P, Vrtková A, Albínová T, Jendřejek M, Krhut J.** Transperineálně prováděné fúzní US/MRI navigované biopsie prostaty. *Ces Urol*. 2021; 25(1): 27–34.
19. **Iremashvili VV, Chepurov AK, Kobaladze KM, Gamidov SI.** Periprostatic Local Anesthesia With Pudendal Block for Transperineal Ultrasound-guided Prostate Biopsy: A Randomized Trial. *Urology*. 2010; 75(5): 1023–7.
20. **Ashley RA, Inman BA, Routh JC, et al.** Preventing pain during office biopsy of the prostate: A single center, prospective, double-blind, 3-arm, parallel group, randomized clinical trial. *Cancer*. 2007; 110(8): 1708–14.
21. **Addla SK, Adeyoju AB, Wemyss-Holden GD, Neilson D.** Local anaesthetic for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled study. *Eur Urol*. 2003; 43(5): 441–3.
22. **Lopez JF, Campbell A, Omer A, et al.** Local Anaesthetic Transperineal Prostate (LATP) biopsy using a probe-mounted transperineal access system: A multi-centre prospective outcome analysis. *BJU Int*. 2021; 128(3): 311–318.
23. **Catananti C, Gambassi G.** Pain assessment in the elderly. *Surg Oncol*. 2010; 19(3): 140–8.

Substituční uretroplastika zadní penilní a bulbární uretry štěpem z bukální sliznice

Buccal mucosal graft substitution urethroplasty of posterior penile and bulbar urethra

Tomáš Ůrge, Olga Dolejšová, Jiří Kouba, Milan Hora

Urologická klinika FN Plzeň

Došlo: 2. 5. 2022

Přijato: 21. 8. 2022

Kontaktní adresa:

MUDr. Tomáš Ůrge, Ph.D.
Urologická klinika FN Plzeň
E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
e-mail: urget@fnplzen.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Nezávislý článek.

SOUHRN

Ůrge T, Dolejšová O, Kouba J, Hora M. Substituční uretroplastika zadní penilní a bulbární uretry štěpem z bukální sliznice.

Úvod: Využití štěpu z bukální sliznice jsme začali používat v listopadu 2019 jako řešení recidivující striktury uretry mimo oblast anastomózy u pacientů po laparoskopické radikální prostatektomii (LRP) a následně jsme ji provedli též u striktury z jiných příčin.

Soubor: Soubor čítá 14 mužů ve věku $66,7 \pm 6,8$ let, kteří měli recidivující strikturu zadní penilní až bulbární uretry Jordan D délky 18–73 mm (průměr 25 mm) dle uretrografie. Příčinou striktury byla instrumentace v uretře u 11/14 (78 %) nemocných. U jednoho nemocného byla příčinou alergická reakce na materiál katétru, další byl po

chlamydiové uretritidě a poslední měl traumatickou strikturu po pádu a tupém poranění perinea před více než 10 lety.

Materiál a metody: Peroperační délka striktury (potřebná délka štěpu) byla cca 25–140 mm, průměrně 50 mm. Délka výkonu byla 163 ± 29 minut. Pacienti byli propuštěni 3.–5. pooperační den. Pooperační komplikace jsme zaznamenali pouze u jednoho nemocného. Jednalo se o píštěl v penoskrotálním úhlu, která se zhojila po založení epicystostomie a následná striktura uretry v místě píštěle Jordan B byla řešena endoskopickou incizí a následně pravidelnou autodilací.

Výsledky: Pacienti jsou sledováni 5–28 měsíců od výkonu, močí bez reziduí, $Q_{\max}$ na UFM je průměrně 14 ± 4 ml/s ($Q_{\text{prům}}$ 10 ± 3 ml/s). Výkon všichni hodnotí kladně, nikdo nebyl akutně ošetřen pro infekci močových cest či retenci močovou. Čtyři nemocní (dříve po LRP) mají stresovou inkontinenci I.–II. stupně.

Závěr: Závěrem lze říci, že uretroplastika s využitím štěpu z bukální sliznice je možností, jak řešit strikturu uretry u nemocných s těžkou spongiofibrózou. Publikované výsledky jsou povzbudivé, jsme si však vědomi limitů práce, které jsou dané zatím krátkou dobou sledování.

KLÍČOVÁ SLOVA

Striktura uretry, bukální sliznice, rekonstrukční chirurgické výkony.

ABSTRACT

Ürge T, Dolejšová O, Kouba J, Hora M. Buccal mucosal graft substitution urethroplasty of posterior penile and bulbar urethra.

Introduction: We started using buccal mucosal graft in November 2019 to treat recurrent strictures of the urethra outside the anastomosis area in patients after laparoscopic radical prostatectomy (LRP) and subsequently also performed it for strictures from other causes.

Group: The group includes 14 men aged 66.7 ± 6.8 years who had recurrent stricture of the posterior penile to bulbar Jordan D urethra 18–73 mm (diameter 25 mm) according to urethrography. The cause of the stricture was instrumentation in the urethra in 11/14 (78%) patients. In one patient, the cause was an allergic reaction to the catheter material, another was after chlamydial urethritis, and the last one had a traumatic stricture after a fall and blunt trauma to the perineum more than 10 years ago.

Material and methods: The intraoperative length of the stricture (necessary length of the graft) was approximately 25–140 mm, an average of 50 mm. The procedure was 163 ± 29 minutes long. Patients were discharged on the 3rd–5th postoperative day. Postoperative complications were noted in only one patient. It was a fistula in the penoscrotal angle, which healed after the establishment of an epicycstostomy and the subsequent stricture of the urethra at the site of the Jordan B fistula, which was solved by an endoscopic incision followed by regular selfdilatation.

Results: Patients were monitored 5–28 months after the procedure, urine without residues, $Q_{\max}$ on UFM is on average 14 ± 4 ml/s ($Q_{\text{average}} 10 \pm 3$ ml/s). All patients evaluated the procedure positively, no one suffered for urinary infection or urinary retention. Four patients (previously after LRP) have grade I-II stress incontinence.

Conclusion: In conclusion, urethroplasty using a graft from the buccal mucosa is an option to treat urethral stricture in patients with severe spongiofibrosis. The published results are encouraging, but we are aware of the limits of the work, due to the short follow-up period.

KEY WORDS

Urethral stricture, mouth mucosa, reconstructive surgical procedures.

.....

ÚVOD

Striktura močové trubice představuje u mužů závažné onemocnění. V případě striktury je narušena normální schopnost správného a kompletního vyprázdnění močového měchýře. Porucha evakuace močového měchýře je jedním z faktorů významně snižujícím kvalitu života. Závažnost problematiky spočívá v tom, že nemocných se zúžením močové trubice v posledním desetiletí přibývá. Neustálým rozšiřováním endoskopických metod v diagnostice a léčbě urologických onemocnění včetně mnohočetných manipulací v horních cestách močových se významně zvyšuje výskyt iatrogenních striktur. Etiologicky hraje u vzniku striktury hlavní roli parciální ztráta výstelky močové trubice. Vzniklé defekty mají tendenci se rychle hojit kontrakcí deepitelizovaných částí k sobě s následným překrytím sliznicí. Při mikci navíc dochází k rupturám vzniklé jizevnaté tkáně, dochází k průniku moči do subepiteliálních prostor, zánětlivé reakci a následné spongiofibróze. Problematika řešení těchto stavů je trvale diskutovanou otázkou. Volba metody léčby striktury uretry závisí na lokalizaci, délce striktury, rozsahu poškození jizevnaté tkáně, spongiofibróze. Pro rekonstrukci striktury bulbární uretry byla a je používána řada technik a metod. Použití kožních volných štěpů nebo přenesených kožních laloků penilní kůže byla dlouhou dobu s oblibou využívána jako nejvhodnější tkáň pro substituční urethroplastiku při řešení striktury uretry. Komplikace s přihojením, či spíše rejekcí štěpu, tvorba divertiklů, nebo naopak jizvení limitovalo jejich úspěšné využití. Dalším materiálem, kterého je možné k substituční plastice využít, je bukální sliznice. Ta se využívá jako volný štěp. Tuto techniku jsme začali využívat v listopadu 2019 a prezentujeme tedy prvotní soubor nemocných se strikturou uretry, kteří byli takto řešeni.

SOUBOR

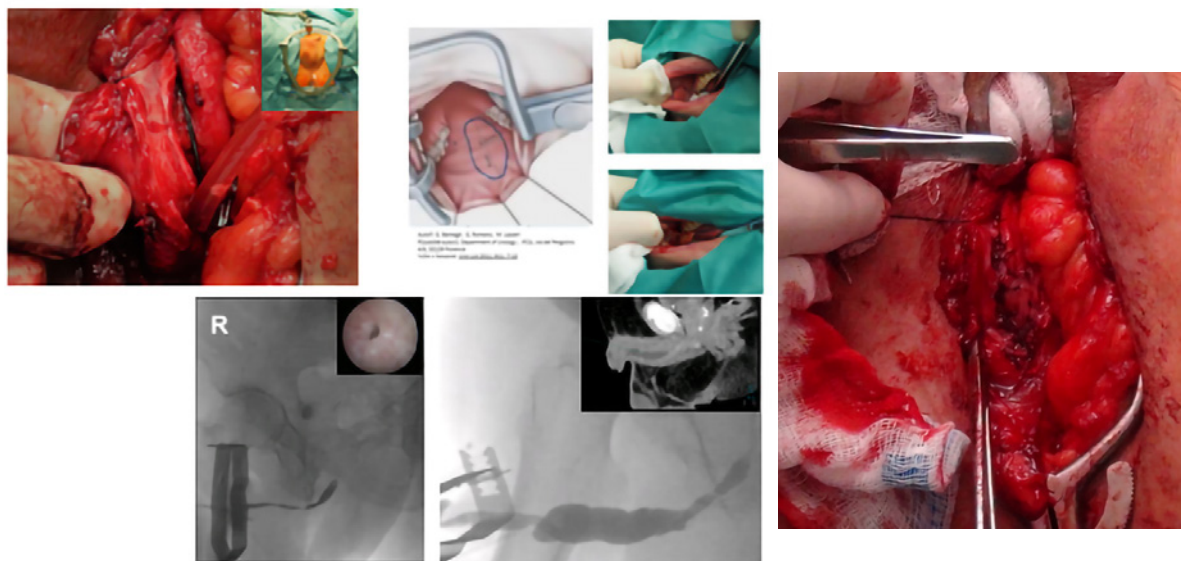
Výkon jsme v období 11/2019–11/2021 provedli u 14 mužů ve věku $66,7 \pm 6,8$ let, kteří měli komplexní strikturu zadní penilní až bulbární uretry Jordan D délky 18–73 mm (průměr 25 mm) dle uretrografie. Všichni nemocní již byli v péči naší ambulance a u 75 % z nich dlouhodobě probíhaly pravidelné dilatace uretry lékaři naší ambulance zhruba v časovém intervalu 4–9 týdnů dle preferencí nemocných. Tento interval mnohdy velmi kolísá. Rovněž techniku dilatací nelze blíže hodnotit pro různá provedení s jiným startovním a konečným průměrem katétru. Dilatace u 42 % (6/14) nemocných skončily epicystostomií pro neprůchodnost uretry. U 50 % (7/14) jsme provedli uretrotomii studeným nožem (OUTI) za optické kontroly s následnou pravidelnou dilatací (u 2 pacientů opakovaně) $24,8 \pm 8,3$ měsíce před uretroplastikou. Pacienti byli indikováni k substituční uretroplastice při snížení frekvence dilatací na jednu za 3 týdny a obtížné dilataci od katétru F 12.

Příčinou striktury byla instrumentace v uretře u 11/14 (78 %) nemocných. Devět z nich prodělalo laparoskopickou radiální prostatektomii (LRP). Po výkonu se za 78 ± 45 dní vyvinula striktura přední bulbární či penilní uretry. Tedy zcela mimo oblast vezikouretrální anastomózy. Příčinou by mohla být reakce na materiál katétru či ischemie uretry při manipulaci s katétre během výkonu. Tato komplikace postihla méně než 2 % nemocných po LRP. Příčinu jsme však neodhalili. Nebyla vázána na operátora nebo pooperační močovou infekci, dobu ponechání cévky po výkonu, ani na průměr katétru. V současné době již LRP neprovádíme, byla nahrazena robotickým výkonem. Všichni pacienti po LRP jsou bez biochemické recidivy karcinomu prostaty. U dvou nemocných vznikla recidivující striktura bulbární uretry po ureteroskopii, která byla provedena na jiném pracovišti. U jednoho nemocného byla příčinou alergická reakce na materiál katétru, který byl zaveden v rámci resekce ledviny pro tumor. Již během hospitalizace se objevila purulentní sekrece z uretry kolem katétru a výsledkem byla 35mm striktura penilní uretry (Obr. 1). U jednoho nemocného po transplantaci ledviny

pro renální selhání při diabetické nefroskleróze se vyvinula striktura bulbární uretry po pádu na hráz, prodělal 2× OUTI v jiném zařízení a pravidelně byl dilatován a opakovaně byla řešena uroinfekce. U posledního nemocného byla příčinou 15mm striktury bulbární uretry chlamydiová uretritida. Vzhledem k věku a anamnéze nemocných jsme indikovali jednodobou uretroplastiku.

METODIKA

Výkon provádíme obvykle v nazotracheální intubaci. Ta ale není podmínkou. Začínáme operovat nejprve uretru, abychom zhodnotili rozsah defektu. Proto též uretru na začátku výkonu kalibrujeme 20 F, případně provádíme uretroskopii a zavádíme hydrofilní vodič do močového měchýře, pokud je to možné. Přístup k bulbární uretře volíme standardně ze sagitálního řezu na perineu, využíváme techniku luxace penisu do perineotomie. U několika pacientů však bylo nutné pro obezitu nemocného či délku striktury řez prodloužit mírně do skrota. Tím získáváme přístup k bulbární a celé penilní uretře. Provedeme rozdělení musculus bulbocavernosus. Uretra je mobilizována po levé straně, dorzálně pak mírně přes střední čáru. Následně je dorzálně na zavedeném neoplexovém katétru 20 F podélně incidovaná v místě striktury a řez je prodloužen do zdravé tkáně. Bulbokavernózní sval je též možné nervy šetřící technikou uvolnit od bulbu a stáhnout kaudálně, tedy mnohdy bez jeho discize, čímž je možné předejít v pooperačním průběhu nepříjemnému driblinku či posteliminační inkontinenci, případně, u pacientů bez anamnézy LRP, i potížím s ejakulací. Bohužel peroperační nález to v tomto souboru pacientů se silně poškozenou uretrou předchozími OUTI a dilatacemi s následnou reakcí okolní tkáně neumožňoval. Vždy preferujeme co nejméně invazivní výkon, hovořit ale o nervy šetřícím výkonu v tomto souboru by bylo spíše úsměvné. Discize filiformní nebo jiné významné striktury i z dorzolaterální strany je technicky velmi náročná, mnohdy jsme strikturu discidovali na zavedeném vodiči. Methylenovou modř aplikovanou do uretry jsme nepoužívali, ne-



Obr. 1. Muž 67 let, po laparoskopické resekci (2012) a otevřené nefrektomii vlevo (2017) pro onkocyt. papilární renální karcinom, vyšetřen v 9/2019 pro zhoršení mikce, retenci a paradoxní ischurie. Důvodem byla těsná striktura na rozhraní penilní a bulbární uretry. Dočasná epicystostomie a v 1/2020 uretroplastika striktury (Jordan C/D délka 3 cm). Na uretrografii v 2/2021 zvětšení uretry penisu po plastické operaci. Podezření na krátkou stenózu na hranici bulbární penilní uretry, nebrání močení, Q_{max} 12 ml/s, spokojeno, bez dilatací.

Fig. 1. Man 67 years old, after laparoscopic resection (2012) and open nephrectomy on the left (2017) for onco-cytic papillary renal carcinoma, examined in 9/2019 for deterioration of micturition, retention and paradoxical ischuria. The reason was tight stricture in the interface of the penile and bulbar urethra. Temporary epicystostomy and in 1/2020 urethroplasty of stricture (Jordan C/D lenght 3 cm). On urethrography in 2/2021, enlargement of the penile urethra after plastic surgery. Suspicion of a short stenosis at the border between bulbar and penile urethra, do not obstruct urination, Q_{max} 12 ml/s, satisfied, no dilations.

považujeme ji za přínosnou. Vzhledem k mnohdy obtížnému terénu jsme volili dorzolaterální incizi a následné uložení štěpu. O náročnosti výkonu svědčí i níže uvedená délka operace. Po kalibraci proximální uretry stejným katétre měříme rozsah defektu a přesunujeme se k odběru štěpu. Tkáň odebíráme z vnitřní strany tváře pod Stensenovým vývodem, který nesmí být poraněn. Touto technikou lze obvykle získat až 6 cm dlouhý štěp. Je možné provést i odběr z druhé strany tváře a štěpy spojit. Před odběrem infiltrujeme podkoží ředěným roztokem adrenalinu v poměru 1 : 100 000 pro lepší hemostázu. Podkožní injekce roztoku vypne tkáň a usnadní tak odběr štěpu. Ránu nešijeme, místo odběru elipsoidního tvaru ponecháváme k volnému hojení granulací a epitelizací. Po odběru upravujeme štěp do potřebného tvaru a čistíme od podkožního tuku, aby štěp byl co nejtenčí. Jiná odběrová místa nepoužíváme. Připravený

štěp fixujeme pravým rohem k proximální uretře dorzálně a pečlivě rozprostřeme na kavernózní těleso a pečlivě fixujeme po celé ploše jednotlivými Vicryl 4–0 stehy, abychom zamezili vzniku „mrtvého“ prostoru. Poté provedeme anastomózu dorzálního okraje uretry se štěpem pokračujícím stehem. Jednotlivé stehy používáme k anastomóze proximálního a následně distálního okraje uretry. Zavedeme silikonový katétr F 18 a dokončíme plastiku suturou druhé stěny incize uretry a štěpu. Několika stehy Vicryl 3–0 adaptujeme musculus bulbocavernosus a k sutuře zavádíme Redonův drén F 14, který odstraníme 2. pooperační den. Velký význam přikládáme kompresi perinea, která brání rozvoji většího krvácení, hematům a tedy vzniku mrtvého prostoru. Silikonový katétr ponecháváme 3 týdny. Pokud měl nemocný epicystostomii před výkonem, odstranili jsme ji v závěru výkonu či 1. pooperační den.

První kontrola byla měsíc od odstranění katétru. Byla zaměřena na subjektivní hodnocení obtíží a benefitu výkonu a močového residua. Další kontroly probíhají à 6 měsíců, hodnotíme subjektivní obtíže pacienta, uroflowmetrický nález a močové residuum. Invazivní metody jako urografii k vyloučení recidivy striktury či P/Q studii k vyloučení subvezikální obstrukce nepoužíváme pro nesouhlas pacientů.

VÝSLEDKY

Peroperační délka striktury (potřebná délka štěpu) byla cca 25–140 mm, průměrně 50 mm. Rozdíl mezi uretrograficky předpokládanou délkou striktury a peroperačním nálezem vysvětluje závažnost postižení uretry spongiofibrózou a v menší míře nepřesností měření. Vzhledem k délce striktury, která nejčastěji postihovala kromě bulbární rovněž významnou část penilní uretry (v jednom případě prakticky celou), jsme ventrální přístup nepoužili.

Délka výkonu byla 163 ± 29 minut. Žádný z pacientů nevyžadoval krevní převod. Rovněž se nevyvinula infekční komplikace. Pacienti byli propuštěni 3.–5. pooperační den. Již 3. pooperační den byla patrna mohutná granulace v místě odběru štěpu. Na obtíže v dutině ústní související s odběrem štěpu si nikdo z pacientů nestěžoval a komplikace jsme nezaznamenali. Komplikace jsme měli u nemocného s panstrikturou přední bulbární a penilní uretry délky 140 mm (celkem použity 4 štěpy, respektive 2 štěpy rozdělené po délce na polovinu, odběr z obou tváří), a to píštěl v penoskrotálním úhlu, která se objevila 3 týdny po odstranění cévky. Píštěl se zhojila po založení epicystostomie (celkem 3 týdny) a následně byla provedena incize striktury Jordan B v místě sutury štěpů holmiovým laserem a nemocný se pravidelně autodilatuje katétrem F 16 à 5 dní. Výkon však hodnotí kladně (Obr. 2). Pacienti jsou tedy sledováni 5–28 měsíců od výkonu, močí bez residuů, $Q_{\max}$ na UFM je průměrně 14 ± 4 ml/s ($Q_{\text{prům}} 10 \pm 3$ ml/s). Výkon všichni hodnotí kladně, nikdo nebyl akutně ošetřen pro infekci močových cest či retenci močovou. Čtyři nemocní (všichni po LRP) mají po plastice uretry stresovou inkontinenci I.–II. stupně (Obr. 3).

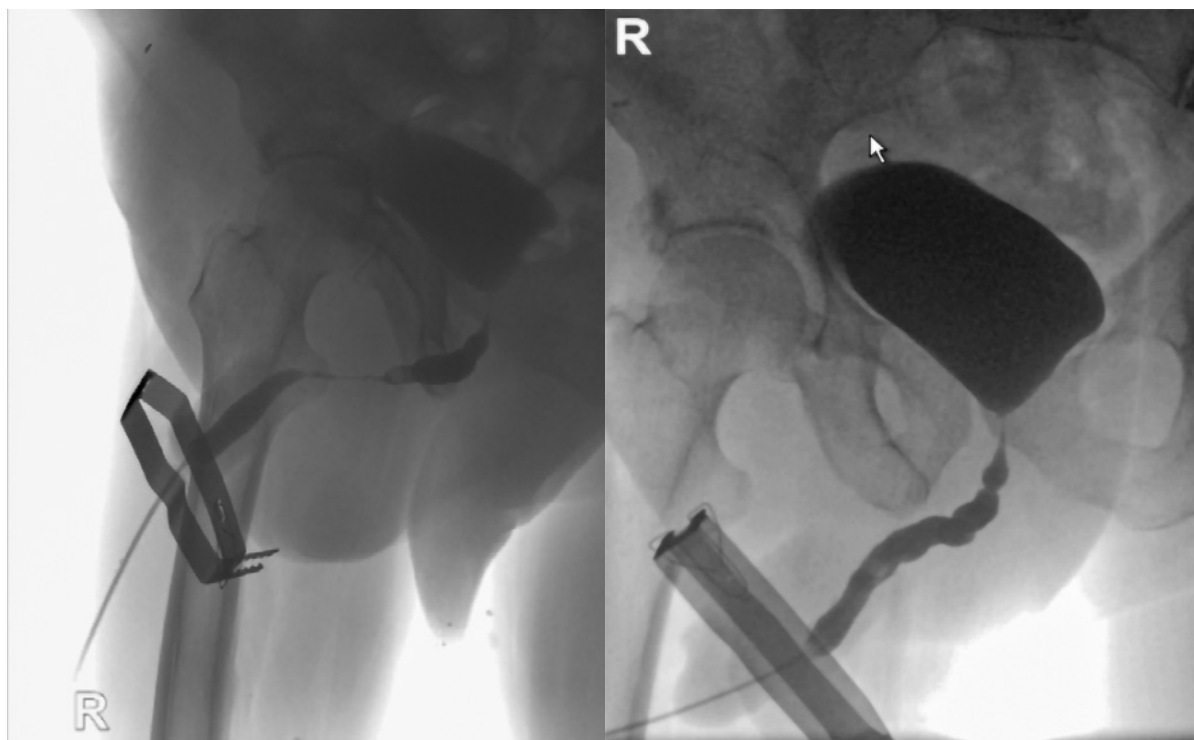


Obr. 2. Muž 71 let, po laparoskopické nervy šetřící radikální prostatektomii pro adenokarcinom pT2a cN0M0 R0 GS 7 (4+3) v 10/2015, brzy poté byla provedena pravidelná dilatace uretry (obvykle pouze 12 F) s následnou epicystostomií. Na uretrografii byla zjištěna panstriktura penilní a bulbární uretry a v 8/2020 byla provedena urethroplastika a meatoplastika (délka striktury 14 cm). Následně uretrální píštěl v penoskrotálním úhlu, přechodně epicystostomie, píštěl zhojená s uretrální strikturou (Jordan B), která byla řešena v 12/2020 incizí Ho/Yag laserem. Již 1/2021 rigidní stenóza v místě řezu, řešená pravidelnou autodilací 16 F.

Fig. 2. Man 71 years old, after laparoscopic nerve-sparing radical prostatectomy for adenocarcinoma pT2a cN0M0 R0 GS 7 (4+3) in 10/2015, early after that regular urethral dilatation was performed (usually only 12 F) followed by epicystostomy. Panstricture of penile and bulbar urethra was detected on urethrography and in 8/2020 urethroplasty and meatoplasty was provided (strictura length 14 cm). Subsequently, urethral fistula in the penoscrotal angle, temporarily epicystostomy, fistula healed with urethral stricture (Jordan B), which was solved in 12/2020 by incision Ho/Yag laser. As early as 1/2021, rigid stenosis at the incision site, solved by regular autodilation 16 F.

DISKUZE

Etiologie striktur uretry se mění. V minulosti šlo zejména o postinfekční, v našem souboru převládaly iatrogenní a posttraumatické striktury (75 % souboru). Otázka jejich řešení je stále problematická a diskutovaná. Rekonstrukce uretry vyžaduje osvojení a zvládnutí řady technik, které



Obr. 3. Muž 67 let po laparoskopické nervy šetřící radikální prostatektomii pro adenokarcinom pT2c,N0 M0, ROGS 7 (3+4) (4/2019). Již v 7/2019 byla patrná těžká striktura penilní uretry o délce 2 cm. Následně byla v 10/2019 zajištěna opakovaná retence moči a epicystostomie pro strikturu uretry. Uretroplastika byla dvakrát zrušena a po výkonu (1/2021) má stresovou inkontinenci a používá 2 vložky denně (Tenna Men Level 1) (Q_{max} 12 ml/s, V 300 ml), beze zbytku po močení.

Fig. 3. Male 67 years old, after laparoscopic nerve-sparing radical prostatectomy for adenocarcinoma pT2c,N0 M0, ROGS 7 (3+4) (4/2019). Already in 7/2019, a severe stricture of the penile urethra with a length of 2 cm was evident. Subsequently, repeated urine retention and epicystostomy for urethral stricture was provided in 10/2019. Urethroplasty was twicetimes canceled and after procedure (1/2021) he has stress incontinence and uses 2 pads per day (Tenna Men Level 1) (Q_{max} 12 ml/s, V 300 ml), without residue after urination.

je třeba volit až podle aktuálního operačního nálezu. Stanovení rozsahu spongiofibrózy je nesnadné a mnohdy patrné až po incizi uretry. Délku spongiofibrózy lze určit až po prodloužení incize do růžové, měkké uretry a hojně krvácivého spongiózního tělesa. Optická uretrotomie byla zavedena do urologické praxe Sachsem v roce 1974. Podstatou je protěti striktury uretry až do zdravé tkáně. Tím se odstraní kontraktura jizvy. Pansadoro a Emiliozzi (1) zjistili, že vnitřní optická uretrotomie byla dlouhodobě úspěšná jenom u striktur kratších 15 mm. V žádném případě se nezdařilo recidivu striktury úspěšně vyřešit druhou optickou uretrotomií, naopak často po ní došlo k prodloužení striktury. Naději na trvalý úspěch mají jen krátké a blanité striktury nezá-

nětlivého původu. V současné době se indikuje optická uretrotomie pouze u krátkých irisových striktur bez prokázané spongiofibrózy. V našem souboru jsme OUTI indikovali u nemocných po LRP (striktura mimo oblast anastomózy u nich vznikla za 78 ± 45 dní po výkonu), jako minimálně invazivní výkon i s vědomím neúspěchu metody v delším časovém horizontu.

Rekonstrukce bulbární uretry s excizí spongiofibrózy a anastomózou end-to-end může dosahovat úspěšnosti až v 95 % případů. Metodu však lze použít u krátkých striktur tak, aby byla výsledná anastomóza zcela bez napětí. Hodí se tedy k řešení striktury délky max. 15–20 mm (2). V našem souboru tato technika nebyla proveditelná. Pokud je striktura delší, je s výhodou použít právě bukální

štěp (3). Použití bukální sliznice není úplně nové. Humby (4) popsal použití bukální sliznice již v roce 1941, ale největšího rozmachu dosáhla až po roce 1990. Barbagli (5) uveřejnil v roce 1998 koncepci dorzálního uložení štěpu s dobrými výsledky. Úspěšnost dorzálně uloženého štěpu bukální sliznice dosahuje na homogenním souboru pacientů při sledování průměrně 38 měsíců až 96 %, dorzálně uložený kožní štěp má jen 85% úspěšnost (6, 7). Raberova (8) prospektivní studie srovnala použití kožního štěpu a bukální sliznice v bulbární uretře. Doba sledování dosáhla průměrně 51 měsíců. Neprokázala statisticky signifikantní rozdíl při použití kožního štěpu a bukální sliznice (úspěšnost 76 vs. 85 %). Dubey et al. (9) zveřejnili srovnávací práci použití štěpu z bukální sliznice u 92 pacientů v různých částech přední uretry, včetně fossa navicularis, a neshledali rozdíly v úspěšnosti metody. Barbagli (10) pak při rekonstrukci výhradně bulbární uretry srovnal umístění štěpů ventrálně, dorzálně a laterálně a nezaznamenal souvislost mezi uložením štěpu a výsledkem plastiky. Nevýhodou této metody je, že při uvolňování spongiózního tělesa dorzálně je třeba přetnout i některé perforující cévy vstupující do toho tělesa. Poškození bulbospongiózních svalů a perineálních nervů může vést k nedostatečným uretrálním kontrakcím s výslednou poruchou evakuace semene a zbytkové moči z uretry. Tyto poruchy mohou vyústit v oslabení proudu ejakulace, ve ztrátu ejakulace, neschopnost ejakulace semene, infertilitu, zadržení zbytkové moči v uretře či postevakuační odkapávání moči. Všechny tyto komplikace se mohou podílet na vzniku dočasné nebo trvalé sexuální dysfunkce. Modifikaci Barbagliho dorzální uretroplastiky uveřejnil Asopa (11), dorzální našíť štěpu provádí přes ventrální sagitální uretrotomii, čímž nemusí uretru rotovat a mobilizovat, a tedy nepoškozuje a nepřetíná perforující cévy, zajišťující krevní zásobení uretry. Na našem pracovišti jsme začali časně provádět umístění štěpu v zadní penilní a bulbární uretře dorzolaterálně ve formě onlay. Techniku publikovali Prabha et al. (12). Uretru mobilizujeme po levé straně dorzálně mírně přes střední čáru a štěp pečlivě fixujeme na levé kavernózní těleso. Výhodou této metody je dobrá

mechanická podpora a vaskularizované lůžko jako u dorzálně umístěného štěpu a tedy dobré podmínky pro přihojení štěpu. Nevýhodou je mírná deviace uretry směrem doleva. U striktur proximální a střední bulbární uretry je možné použít ventrální onlay, jak ho popsali Morey a McAninch (13), a vyhnout se velmi obtížné preparaci, zvláště pokud je nemocný po opakovaném OUTI. Výsledky jsou však horší při silně zjizveném corpus spongiosum, které pak nefunguje jako vaskularizované lůžko štěpu (14). Panuretrální striktura zahrnující jak penilní, tak bulbární uretru, je rozhodně komplexní podskupinou uretrálních striktur a její chirurgické řešení zůstává výzvou. Ačkoli je postupná uretroplastika metodou volby, Kulkarni et al. (15) uvedli vynikající výsledek jednofázového výkonu dorzolaterálního onlay, s mediánem sledování 59 měsíců byla celková úspěšnost 83,7 %. V roce 2001 Guralnick a Webster (16) zavedli termín „augmentovaná anastomóza“ k popisu kombinace dvou konvenčních přístupů k excizi s technikou onlay pro těžké bulbární striktury s minimálně zachovanou chordou uretry. Stručně řečeno, stenotická část uretry se resekuje a po augmentaci je dorzálně či ventrálně provedena end to end anastomóza a protože výsledný lumen uretry by byl příliš úzký, nahradí se zbývající obvod štěpem. Vzhledem k tomu, že transekční procedury mohou v důsledku poškození cév a zkrácení uretry narušit sexuální funkce (17), Palminteri et al. (18) představili koncept oboustranného dorzálního plus ventrálního štěpu pro velmi úzké striktury, kde by jeden štěp nestačil k získání adekvátní šířky lumenu bez transektce uretry. S těmito výkony však zkušenost nemáme.

Folow-up řady pacientů v tomto souboru je krátký. Výkon jsme však začali provádět v listopadu 2019. Celý soubor by měl být znovu hodnocen v odstupu alespoň 24 měsíců a nutno zmínit, že jako úspěšnou rekonstrukci je možno označit jen takovou, kdy není nutná v pooperačním průběhu dilatace uretry. Nutno podotknout, že toto kritérium zatím až na jednu výjimku nemocní splňují, a doufám, že to tak i zůstane. Pooperační kontroly uroflowmetrií zahrnují hodnocení tvaru křivky a Q_{max} . Průměrná hodnota v našem souboru je 14 ml/s, bez močového rezidua. Řada autorů (10–15) při Q_{max}

pod 15 ml/s indikuje kontrolní mikční uretrografii k vyloučení recidivy striktury či P/Q studii k vyloučení subvezikální obstrukce. Pacienti jsou však spokojeni, subjektivně nepozorují zhoršení, a proto další invazivní vyšetřovací metody nechtějí absolvovat. Zda je to optimální rozhodnutí, ukáže budoucnost.

ZÁVĚR

Závěrem lze říci, že uretroplastika s využitím štěpu z bukální sliznice je možností, jak řešit recidivující

strikturu uretry a umožnit nemocným vyhnout se opakovaným a častým nepříjemným dilatacím uretry, případně akutním výkonům při zástavě mikce. Časová náročnost výkonu je dána délkou komplexní striktury v publikovaném souboru. Udávané výsledky uretroplastik jsou povzbudivé. Soudíme, že správně indikovaná uretroplastika je schopna vyřešit i závažné recidivující striktury i tam, kde selhává předchozí endoskopická léčba. Nemocní našeho souboru jsou spokojeni s výsledkem operací a hodnotí ji jako zlepšení kvality života.

LITERATURA

1. **Pansadoro V, Emiliozzi P, Gaffi M, Scarpone P.** Buccal mucosa urethroplasty for the treatment of bulbar urethral strictures. *J Urol.* 1999; 161(5): 1501–3.
2. **Fiala R, Zátura F, Reif R.** Striktura a trauma mužské uretry. Praha: StudiaGeo 1999, edice UROLOG: 74–77.
3. **Andrich DE, Mundy AR.** What is the best technique for urethroplasty? *Eur Urol.* 2008; 54(5): 1031–41.
4. **Humby GA.** A one-stage operation for hypospadias. *Br J Surg.* 1941; 29: 84–92.
5. **Barbagli G, Palminteri E, Rizzo M.** Dorsal onlay graft urethroplasty using penile skin or buccal mucosa in adult bulbourethral strictures. *J Urol.* 1998; 160(4): 1307–1309.
6. **Bhargava S, Chapple CR.** Buccal mucosal urethroplasty: is it the new gold standard? *BJU-Int.* 2004; 93: 1191–1193.
7. **Barbagli G, Palminteri E, Guazzoni G, et al.** Bulbar urethroplasty using buccal mucosa grafts placed on the ventral, dorsal or lateral surface of the urethra: are results affected by the surgical technique? *J. Urol.* 2005; 174: 955–957.
8. **Raber M, Naspro R, Scapaticci E, et al.** Dorsal onlay graft urethroplasty using penile skin or buccal mucosa for repair of bulbar urethral stricture: results of a prospective single center study. *Eur. Urol.* 2005; 48: 1013–1017.
9. **Dubey D, Kumar A, Mandhani A, et al.** Buccal mucosal urethroplasty: a versatile technique for all urethral segments. *BJU-Int.* 2005; 95: 625–629.
10. **Barbagli G, Palminteri E, Guazzoni G, et al.** Urethroplasty using buccal mucosa grafts placed on the ventral, dorsal or lateral surface of the urethra: are results affected by the surgical technique? *J Urol.* 2005; 174(3): 955–7; discussion 957–8.
11. **Asopa HS, Garg M, Singhal GG, et al.** Dorsal freegraft urethroplasty for urethral stricture by ventral sagittal urethrotomy approach. *Urology.* 2001; 58: 657–659.
12. **Prabha V, Devaraju S, Vernekar R, Hiremath M.** Single stage: dorsolateral onlay buccal mucosal urethroplasty for long anterior urethral strictures using perineal route. *Int Braz J Urol.* 2016; 42(3): 564–70.
13. **Morey AF, McAninch JW.** When and how to use buccal mucosal grafts in adult bulbar urethroplasty. *Urology.* 1996; 48: 194–8.
14. **Horiguchi A.** Substitution urethroplasty using oral mucosa graft for male anterior urethral stricture disease: Current topics and reviews. *Int J Urol.* 2017; 24(7): 493–503.
15. **Kulkarni SB, Joshi PM, Venkatesan K.** Management of panurethral stricture disease in India. *J. Urol.* 2012; 188: 824–30.

16. Guralnick ML, Webster GD. The augmented anastomotic urethroplasty: indications and outcome in 29 patients. J. Urol. 2001; 165: 1496–501.

17. Barbagli G, De Angelis M, Romano G, Lazzeri M. Long-term followup of bulbar end-to-end anastomosis: a retrospective analysis of 153 patients in a single center experience. J. Urol. 2007; 178: 2470–3.

18. Palminteri E, Berdondini E, Shokeir AA, et. al. Two-sided bulbar urethroplasty using dorsal plus ventral oral graft: urinary and sexual outcomes of a new technique. J. Urol. 2011; 185: 1766–71.



Soutěž ČUS o nejlepší video

2022

publikované v časopise Česká urologie

Soutěž ČUS



Všechna videa publikovaná v časopise Česká urologie v roce 2022 budou do soutěže zařazena automaticky. Podmínkou zařazení je, že první autor bude urolog.

Vítězné práce budou vyhlášeny na Výroční konferenci ČUS 2023.

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

Náhodný záchyt Zinnerova syndromu u mladého muže

Case report of incidentally diagnose Zinner syndrome in a young man

Adam Hudec

Oblastní nemocnice Kolín, a. s., Kolín

Došlo: 1. 5. 2022

Přijato: 3. 8. 2022

Kontaktní adresa:

MUDr. Adam Hudec

Oblastní nemocnice Kolín, a. s., Žižkova 146,
280 02 Kolín 2

e-mail: adam.hudec@nemocnicekolin.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Nezávislý článek.

SOUHRN

Hudec A. Náhodný záchyt Zinnerova syndromu u mladého muže.

Zinnerův syndrom je raritní vývojové onemocnění urogenitálního traktu složené z triády – ageneze ledviny, ipsilaterální obstrukce ductus ejaculatorius a cysty semenného váčku. Při diagnostice tohoto onemocnění využíváme magnetickou rezonanci a CT vyšetření malé pánve. Léčba symptomatických pacientů je založena na miniinvasivních chirurgických přístupech. Standardem léčby je transureterální resekce ejakulárního ductu. Dále je nutné sledování renálních funkcí v souvislosti s možným rozvojem renální insuficience, u mladých mužů dále řešení možných problémů s fertilitou.

KLÍČOVÁ SLOVA

Zinnerův syndrom, ageneze ledviny, cysta semenného váčku, obstrukce semenných vývodů.

ABSTRACT

Hudec A. Case report of incidentally diagnose Zinner syndrome in a young man.

Zinner syndrome is a rare disease which consists of renal agenesis, ipsilateral obstruction of ejaculatory ducts and formation of seminal vesicle cyst. Diagnosis is made by magnetic resonance and CT scan. Treatment of this disease are minimally invasive surgical approaches. Standard of care is transurethral resection of the ejaculatory duct. Observation of renal insufficiency is necessary. Very important is the possibility of infertility problems in young men and this must be treated in time.

KEY WORDS

Zinner syndrome, renal agenesis, ipsilateral seminal vesicle cyst, ipsilateral ejaculatory duct obstruction.

.....

ÚVOD

Vývojové anomálie urogenitálního traktu patří mezi vzácná onemocnění. Zinnerův syndrom je raritní vrozená abnormalita mezonefrického (Wolffova) vývodu. Skládá se z jednostranné ageneze ledvi-

ny, ipsilaterální cysty semenného váčku a ipsilaterální obstrukce ductus ejaculatorius (1). Při vývoji urogenitálního traktu produkuje ureterální pupen růstové a proliferační faktory, které vedou ke vzniku primitivní ledviny. Porucha jakéhokoliv článku z této kaskády událostí během vývoje vede k hypoplazii nebo agenezi ledviny (2). Současné selhání oddělení ureterálního pupenu a dolní části mezonefrického vývodu vede k atrézii semenných vývodů. Při atrézii ductus ejaculatorius dochází k hromadění sekretu v semenném váčku s jeho cystickou dilatací. Tento stav je považován za mužský ekvivalent Mayerova-Rokitanskyho-Kustnerova-Hauserova (MRKH) syndromu popsaného u žen (3).

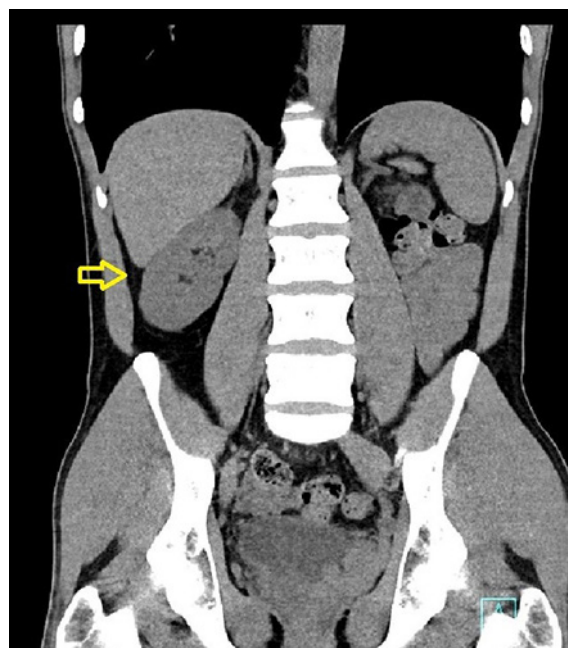
Na světě je hlášeno pouze okolo 300 případů Zinnerova syndromu. Prevalence tohoto onemocnění je méně než 0,0001 %. Diagnostika této neobvyklé abnormality je založena na zobrazovacích metodách. Metodou první volby je zde magnetická rezonance, která detailně zhodnotí anatomii semenných váčků a zároveň umožňuje diagnostikovat agenezi ledviny (4). Alternativou je CT břicha a malé pánve, ultrazvukové vyšetření břicha a transrektální ultrasonografie. Onemocnění bývá spojeno s renální insuficíencí, pelviálními, mikčním dyskomfortem, výskytem hemospermatury, bolestivou ejakulací a infertilitou. Bolestivost v pánevní oblasti je dána velikostí cysty semenného váčku. Cysty do velikosti 5 centimetrů zůstávají obvykle bezpříznakové. Při výskytu objemných cyst může docházet k útlaku okolních struktur, například močového měchýře, a s tím spojenými komplikacemi. Velkou pozornost zasluhují také problémy s fertilitou. V důsledku obstrukce semenného váčku se vyskytuje nižší objem spermatu, oligozoospermie až azoospermie, která vede k neplodnosti ve více než 45 % případů (5). Zinnerův syndrom je také často spojen s dalšími abnormalitami močových cest, kterými jsou ektopický močovod a megaureter. Nádorová transformace cysty semenného váčku je velmi vzácná a v literatuře se objevuje pouze několik případů výskytu dlaždicobuněčného karcinomu, adenokarcinomu, cystadenomu a benigního mesenchymálního tumoru. Nejčastěji je tento syndrom diagnostikován u pacientů mezi 2. a 4. dekadou života.

Léčbou Zinnerova syndromu je při symptomatickém průběhu chirurgická desobstrukce semenného

váčku nebo jeho odstranění. V současnosti převažují miniinvasivní chirurgické postupy a od otevřené operativy je upouštěno. Standardem léčby obstrukce semenného váčku je transureterální resekce ductus ejaculatorius (TURED) (6). Nástřikem semenného váčku methylenovou modří lze ověřit výsledný efekt desobstrukce. U asymptomatických pacientů je dále nutné sledování vývoje renálních funkcí, monitorace vzniku litiázy solitérní ledviny, analýza spermatu s jeho eventuální kryokonzervací a hormonální vyšetření s kontrolou hladiny testosteronu.

KAZUISTIKA

Pacient, 21letý muž, dosud chronicky neléčen, byl odeslán v únoru 2022 na urologickou ambulanci s podezřením na agenezi levé ledviny, elevaci renálních parametrů a se suspekci na lipom břišní stěny. Dle anamnestických údajů je pacient po recentním ortopedickém zákroku na jiném pracovišti. Při iniciálním vyšetření naším lékařem bylo provedeno sonografické vyšetření břicha s nálezem solitérní pravé hypertrofické ledviny s ipsilaterální cystou semenného váčku. S podezřením na Zinnerův syndrom byly odebrány vstupní krevní odběry a pacient byl odeslán na

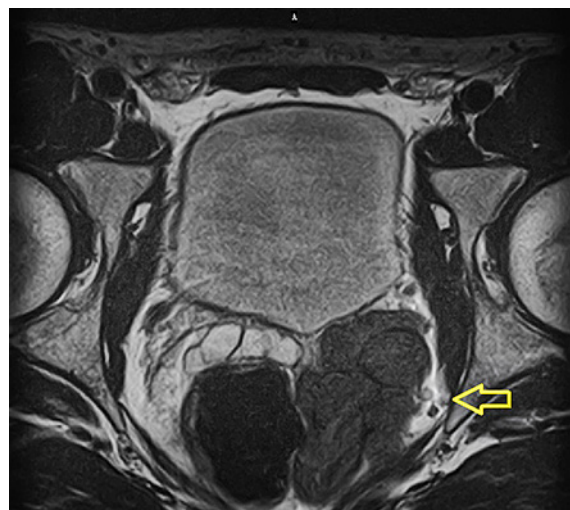


Obr. 1. CT snímek solitérní pravé ledviny

Fig. 1. CT picture of solitary right kidney

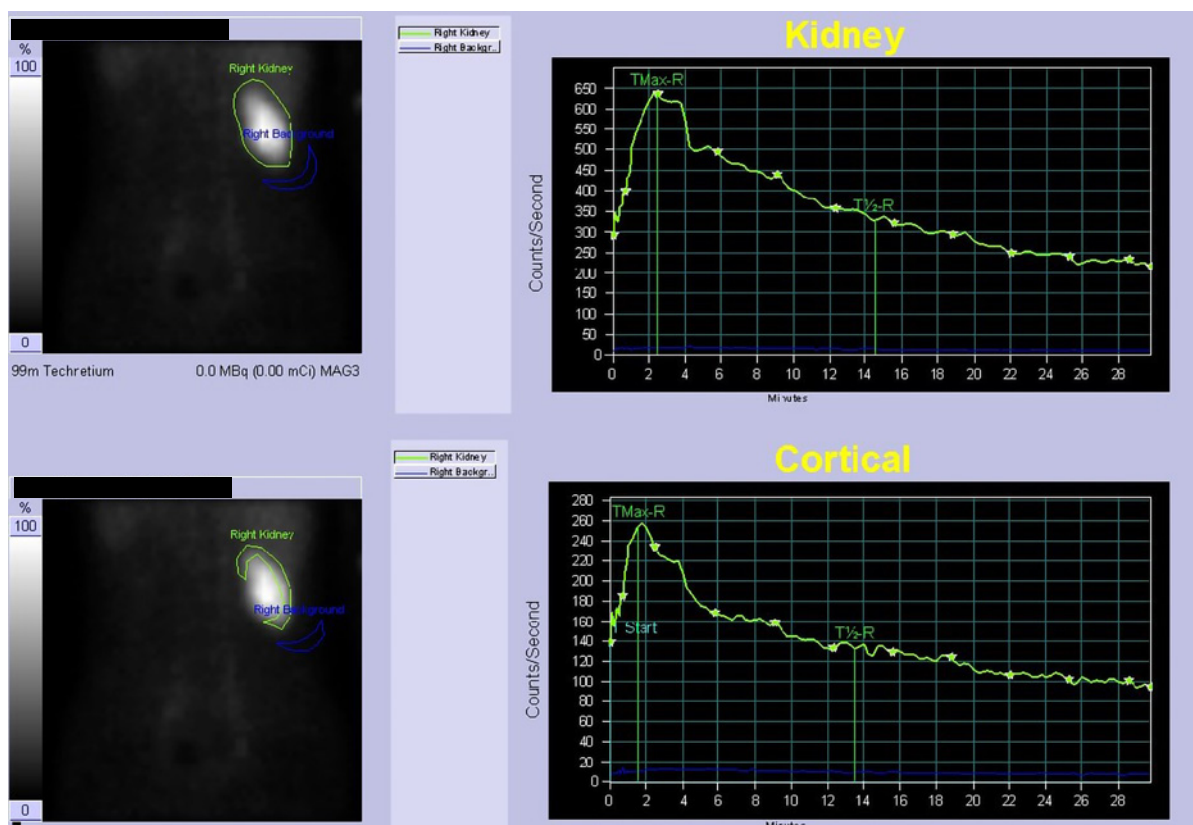
nativní CT vyšetření břicha a malé pánve, které potvrdilo sonografický nález (Obr. 1). Pacient je dosud zcela asymptomatický a nevyskytují se u něj žádné z příznaků typických pro Zinnerův syndrom, kterými jsou dysurie, polakisurie, pelvialgie, epididymitis, prostatitis či hemosperma. Z laboratorních nálezů je hodnota kreatininu 188 mmol/l, beta-2-mikroglobulin 2847 ug/l, normální hodnoty iontogrami a hladina testosteronu 16,9 nmol/l. V rámci dovyšetření byla dále doplněna magnetická rezonance malé pánve a dynamická scintigrafie ledvin. Při MR vyšetření malé pánve byla popsána dilatace semenného váčku na 54 × 64 mm s prokrváceným obsahem (vyšší T1 signál, na CT drobné sedimentující hladinky denzní krve). Dynamická scintigrafie ledvin verifikovala solitární pravou ledvinu a potvrdila raritní Zinnerův syndrom (Obr. 2 a 3). Pacientovi byla doporučena analýza spermatu s jeho eventuální kryokonzervací, která doposud neproběhla. Vzhledem k asymptomatickému průběhu onemocnění jsme nebyli nuceni k chirurgické či

jiné intervenci. Pacient nadále zůstává v našem pravidelném sledování s kontrolami klinického stavu, sonografického nálezu a monitorací vývoje hodnot renálních parametrů.



Obr. 2. Magnetická rezonance – dilatace semenného váčku

Fig. 2. Magnetic resonance – dilatation of ejaculatory duct



Obr. 3. Dynamická scintigrafie ledvin – funkce solitární ledviny

Fig. 3. Dynamic scintigraphy of kidney – function of solitary kidney

DISKUZE

Jednostranná ageneze ledviny se vyskytuje na 1 z 1 200 porodů. Často bývá spojena s dalšími chromosomálními abnormalitami a mohou s ní být spojeny další syndromy jako Turnerův syndrom, Fraserův syndrom nebo Polandův syndrom (7). Differenciálně diagnosticky je potřeba vyloučit stavy spojené s atrofií či dystopii ledviny.

Cysta semenného váčku může být vrozená či získaná. Získané cysty bývají často oboustranné a vznikají po proběhlé chronické prostatitidě nebo jako komplikace operačního výkonu v prostatické uretře.

Cysty semenných váčků mohou zůstat dlouho bezpříznakové nebo se projeví příznaky související s tlakem cystické rezistence na stěnu močového měchýře nebo rekta. Vyskytují se dysurické obtíže, pelviálgie, polakisurie a bolesti břicha. Cysty semenných váčků do velikosti 5 cm zůstávají zpravidla bezpříznakové. Cysty větší 5 cm mohou způsobovat komplikace kompresí okolních struktur. Souvislost s jednostrannou renální agenezí je dnes již známa právě u Zinnerova syndromu. Sonografický nález zahrnuje hypoechogenní až anechoidní pánevní útvar se silnou, nepravidelnou stěnou, někdy i s kalcifikací stěny. K upřesnění diagnózy je

vhodná magnetická rezonance, která jasně definuje anatomii pánevních orgánů a charakter cystických malformací. Chirurgická léčba je indikována u objemných cyst nebo u cyst se zkaleným obsahem. Pouhé sledování se doporučuje u asymptomatických nebo minimálně symptomatických cyst. Při diagnostice cystických expanzí malé pánve u mužů spojené s jednostrannou renální agenezí či dysplazií ledvin bychom měli pomýšlet na Zinnerův syndrom. Toto zjištění by mělo vést k doplnění magnetické rezonance malé pánve (8).

ZÁVĚR

Zinnerův syndrom je raritní vývojové onemocnění močopohlavní soustavy, které se vyznačuje agenezí ledviny, výskytem ipsilaterální cysty semenného váčku a obstrukce semenných vývodů. Ve světě je popsáno okolo 300 případů Zinnerova syndromu. Jejich počet narůstá z důvodu zvýšeného využívání zobrazovacích metod při diagnostice pacienta. Při symptomatickém průběhu onemocnění je možným řešením chirurgická desobstrukce ductus ejaculatorius miniinvazivními technikami. Asymptomatictí pacienti by měli být nadále dispenzarizováni z důvodu možného rozvoje renální insuficience.

LITERATURA

1. Ibrahimi A, Hosni A, Ziani I, et al. Zinner's Syndrome: A Rare Diagnosis of Dysuria Based on Imaging, Hindawi Case reports in urology. 2020; 1–2.
2. Čihák R. Anatomie 2, 2. vyd. Grada publishing Praha, 2002.
3. Mehra S, Ranjan R, Garga UCH. Zinner syndrome a rare developmental anomaly of the mesonephric duct diagnosed on magnetic resonance imaging. Pub Med Radio case report. 2016; 11(4): 313–317.
4. Yousaf A, Fazeel HM, Shah MH, Ghaffar F, Batoo SS. Zinner Syndrome Unmasked by Workup for Renal Colic and Uncontrolled Hypertension. Cureus. 2020; 12(5): 1–5.
5. Ghonge NP, Aggarwal B, Sahu AK. Zinner syndrome: a unique triad of mesonephric duct abnormalities as an unusual cause of urinary symptoms in late adolescence. Indian J Urol. 2010; 26(3): 444–447.
6. Aghaways I, Ahmed SM. Endourologic Intervention for Management of Infertility in a Man with Zinner Syndrome Resulting in a Natural Pregnancy. J Endourol Case Rep. 2016; 2(1): 1–3.
7. Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA. Campbell-Walsch-Wein Urology. Philadelphia. 2021; 11(1): 717–720.
8. Mihál V, Šmakal O, Flögelová H, Vyoralová Z, Michálková K. Obrovská cysta semenných váčků s ipsilaterální agenezí ledviny – Zinnerův syndrom. Pediatr. praxi. 2021; 22(3): 234–236.

Nekrolog prof. MUDr. Ondřej Hes, Ph.D.

21. 7. 1968 – 1. 7. 2022

Úmrtí každého člověka je vždy velmi smutná událost, ale občas zemřou lidé, kteří jsou natolik výjimeční, že člověk pláče nejen nad ztrátou této osoby, ale i nad představou, o co vše je od teď svět ochuzen. Nejsmutnější je, když dojde k úmrtí takového člověka ve vašem blízkém okolí. Právě toto se mně a mým kolegům stalo minulý týden, kdy zcela náhle a předčasně, ve věku 54 let, zemřel náš milovaný kolega, prof. MUDr. Ondřej Hes. Byl jedním z těch lidí, který, ač byl ve svém oboru (týkajícím se zejména diagnostiky a klasifikace nádorů ledvin) naprostou světovou extratřídou, zůstal širší veřejnosti neznámý. Jeho rutinní diagnostická práce v roli chirurgického patologa pomáhala správně léčit desítky tisíc pacientů v Čechách i ve světě, výsledky jeho zcela fenomenální vědecké činnosti (mj. v Plzni vybudoval pravděpodobně největší registr vzácných ledvinových nádorů na světě) budou již navždy zachraňovat nebo výrazně zlepšovat životy ještě daleko většího počtu lidí. Velkou část svého času věnoval výuce studentů medicíny, jichž mu rukama prošlo mnoho tisíc. Každoročně za ním do Plzně jezdilo mnoho převážně mladých patologů z celého světa zdokonalit se v diagnostice nádorů ledvin a využít šance spolupracovat s Ondrou na vědeckých projektech. Mimo svoji profesionální kariéru lékaře byl Ondra velkým znalcem a velmi aktivním ochráncem zvířat a přírody a spolu se svými přáteli má na svědomí vznik a rozvoj desítek hektarů mokřadů a dalších unikátních biotopů v našem okolí (více mj. zde: <https://fondeden.cz/>). V mládí vrcholově sportoval (lehká atletika) a špičkovým sportovcem zůstal až do poslední minuty svého aktivního života ve zcela ojedinělé fyzické kondici. A především byl naprosto jedinečný lidsky, neustále vtipkující, vychechtaný

a připravený komukoliv pomoci. Nikoho takového druhého neznám.

Tento příspěvek píšu i proto, abych nám všem připomněl, že většina těch nejlepších lidí se neprodu-



círuje před kamerou a nenajdete je na stránkách Blesku. Naopak, tito lidé obvykle žijí své životy celkem skrytě. Bez nich by naše společnost nestála za nic. Teď jen doufám, že i bez Ondry jich mezi námi zbývá ještě dost. Odpočívej v pokoji, Ondro.

prof. MUDr. Michal Michal
Šiklův ústav patologie, LF UK a FN Plzeň
Bioptická laboratoř, s. r. o., Plzeň
V Plzni 5. 7. 2022

P. S.: Kdo by se chtěl dozvědět více, krásný nekrolog včetně fotografií je v angličtině na stránkách GUPS: <https://gupathsociety.org/Ondrej-Hes>.



Zpráva z 37. výroční konference EAU v Amsterdamu

Report from 37th EAU Annual Congress in Amsterdam

Adriena Bartoš Veselá, Jiří Kolář, Barbora Bendová

Urologická klinika LF UK a FN Plzeň

Kontaktní adresa:

MUDr. Adriena Bartoš Veselá
Urologická klinika LF UK a FN Plzeň
Edvarda Beneše 1128/13, 305 99 Plzeň
e-mail: veselaad@fnplzen.cz

Foto: MUDr. Adriena Bartoš Veselá

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Zpracování této zprávy nebylo podpořeno žádnou společností.

.....

V předchozích letech se v důsledku pandemie onemocnění covid-19 většina vzdělávacích akcí a konferencí přesunula do virtuálního světa. Původní březnový termín 37. výroční konference Evropské urologické asociace (EAU) musel být sice ještě odložen, nicméně v termínu 1.–4. července se vzhledem k příznivému vývoji pandemie mohla konečně konference konat prezenčně – v krásném Amsterdamu. Kongres tak nebyl výrazně ovlivněn epidemiologickými restrikcemi a nošení roušek či respirátorů nebylo povinné.

Amsterdam hostil největší evropskou urologickou konferenci již podruhé, v roce 1990 se zde konal její 9. ročník. V letošním roce byl velmi nabitý a pestrý program rozdělen do čtyř dnů. Během konference proběhlo 8 plenárních zase-

dání s navazujícími postplenárními diskuzemi, 19 tematických sekcí, zasedání relativně nové patientské sekce, přednášky s live a semilive surgery, vzdělávací sezení a mnoho dalších. Účastníkům se tak naskytla možnost poslechnout si sdělení o nejnovějších poznatcích a trendech v urologii od předních evropských i světových odborníků a jednotlivá témata s nimi diskutovat. Prezenční forma sebou přinesla i nespornou výhodu osobní interakce s kolegy z ostatních zemí a předávání si zkušeností z jednotlivých pracovišť. Zejména pro mladé urology a rezidenty byl připraven bohatý program ESU kurzů a hands-on trainingů, na kterých se bylo možné zdokonalit i v praktických dovednostech. Přihlášení na kurz probíhalo spolu s registrací na konferenci, a pokud nebyla kapacita kurzu naplněna, bylo možné se přihlásit na místě. V rámci konference se konalo i EAUN22 – 22. mezinárodní zasedání urologických sester, jejichž třídní program prezentoval nejnovější pokroky v urologickém ošetřovatelství.

Kompletní program konference včetně orientačních plánků areálu byl mimo jiné k dispozici přes mobilní aplikaci EAU22, ve které si každý účastník mohl sestavit program dle vlastních preferencí. Aplikace sama upozorňovala na začátek uložených či oblíbených přednášek a kurzů.

Pro zájemce, kteří se nemohli zúčastnit prezenčně, byla připravena virtuální platforma s vlastní registrací, na které byly zpřístupněny živé přenosy probíhajících relací.

Již před zahájením kongresu bylo přihlášeno kolem 15 000 účastníků, odborný program včetně sezení a praktických kurzů probíhal ve 23 sálech. Součástí kongresu byla i rozsáhlá výstavní plocha se zástupci firem prezentující své produkty včetně nejmodernějších technických inovací, např. firmy Intuitive s robotickým systémem Da Vinci nebo Medtronic s robotickým systémem Hugo. Ve večerních hodinách probíhala firemní sezení s představením prezentovaných produktů a firemní workshopy.

Pro členy EAU byly jako dárek připravené tištěné Guidelines, zájemci si mohli vyzvednout i USB disk s přístupem ke všem ESU kurzům.

Hlavní témata se věnovala tradičně zejména onkourologii. Sdělení na téma karcinomu prostaty se zaměřovala na diagnostiku (porovnání standardní mpMRI s PSMA PET), genetické testování, porovnání možností systémové terapie u metastatického karcinomu prostaty i na nové možnosti teranostiky.

Zmiňovaná byla studie VISION hodnotící terapeutický efekt Lutecia-177 (^{177}Lu)-PSMA-617 (radio-ligand exprimující beta záření do buněk s expresí PSMA) u pacientů s progresivním metastatickým kastročným rezistentním karcinomem prostaty po předchozí léčbě inhibitory androgenního receptoru a taxanu. Při použití ^{177}Lu -PSMA-617 oproti samostatné standardní léčbě se snížilo riziko úmrtí o 38 % (medián OS 15,3 oproti 11,3 měsíce, $p < 0,001$) a přežití bez progresu či smrti se zlepšilo o 60 % (medián rPFS 8,7 oproti 3,4 měsíce, $p < 0,001$).

Dále byla diskutovaná studie PROpel, která porovnává olaparib + abirateron v první linii léčby u mCRPC v porovnání s abirateronem + placebem. Studie prokázala snížení rizika progresu onemocnění o 34 % (rPFS 24,8 měsíce vs. 16,6 měsíce). Zlepšení PFS bylo studií prokázáno bez ohledu na mutace HRR – homologous recombination repair gene (BRCA1, BRCA2 a ATM).

Dalším zajímavým tématem byla neoadjuvantní terapie u vysoce rizikového karcinomu prostaty před radikální prostatektomií. Diskutovaly se studie

ARNEO – podávání degarelixu + apalutamidu neoadjuvantně nebo studie PROTEUS – šestiměsíční léčba apalutamidem + ADT vs. placebo + ADT u lokalizovaného vysoce rizikového karcinomu prostaty před radikální prostatektomií.

V léčbě karcinomu močového měchýře se mimo jiné diskutovaly probíhající studie intravezikální terapie u vysoce rizikového karcinomu. Studie BRIDGE porovnává výsledky intravezikální léčby docetaxelem a gemcitabinem s BCG u neinvazivních vysoce rizikových BCG citlivých nádorů. SUNRISE-3 hodnotí intravezikální systém TAR-200, který kontinuálně uvolňuje gemcitabin a cetrelimab (inhibitor PD-1) v porovnání s BCG u pacientů s neinvazivním karcinomem měchýře. POTOMAC porovnává aplikace BCG + durvalumab versus samotné BCG u vysoce rizikových neinvazivních karcinomů měchýře. Zmiňovány byly také nové testované preparáty, např. EG-70 jako nevirální preparát kódující agonisty RIG-I a interleukin 12 a stimulující imunitní odpověď. Aplikuje se intravezikálně u neinvazivních vysoce rizikových na BCG nereagujících karcinomů měchýře. N-803 jako nový superagonista interleukinu 15, který stimuluje NK a T buňky v kombinaci s BCG u pacientů s tumorem měchýře dříve nereagujícího na samostatné BCG.

Česká urologická společnost již tradičně podporuje rezidenty v účasti na konferencích a stážích a podpora účasti na největším evropském kongresu nebyla výjimkou. Snad jedinou kaňkou na průběhu konference byly problémy na Amsterdamském letišti Schiphol. Nedostatek zaměstnanců a probíhající stávka zemědělců, kteří zablokovali příjezdové cesty na letiště, vedla k potížím s kontrolou a odbavením cestujících. Některé lety byly zrušeny, jiné měly několikahodinové zpoždění a před letištěm se tvořila několikakilometrová fronta. Poslední den konference tak museli mnozí účastníci včetně některých přednášejících odejít předčasně právě kvůli předpokládaným potížím s odletem, jiní rovnou vyměnili letadlo za vlak.

Další ročník se bude konat v Miláně 10.–13. března 2023. Budeme se těšit na viděnou!



Obr. 1. Večerní Amsterdam

Fig. 1. Amsterdam in the evening



Obr. 2. Kongres EAU v kongresovém centru RAI Amsterdam

Fig. 2. Congress EAU in convention centre RAI Amsterdam



Obr. 3. Dr. Rajesh Nair z Londýna prezentuje semi-live video z robotické rekonstrukce močovodu s využitím bukové sliznice

Fig. 3. Dr. Rajesh Nair from London presents semi-live surgery – robotic ureteral reconstruction with buccal mucosa



Obr. 4. Kolega Jiří Kolář z Urologické kliniky v Plzni na trenažéru DaVinci Xi firmy Intuitive

Fig. 4. My colleague Jiří Kolář from Urology department in Pilsen training on Intuitive DaVinci Xi



Obr. 5. Výstavní plocha EAU22 (obrázek je z oficiálních webových stránek EAU22)

Fig. 5. The EAU Exhibition (picture from official EAU22 website)



Obr. 6. Rezidenti Urologické kliniky v Plzni poslední den kongresu EAU22

Fig. 6. Residents from Urology department in Pilsen during the last day of EAU22 congress

JARNÍ EDUKAČNÍ UROLOGICKÉ SYMPÓZIUM 2023

21. - 22. 4. 2023  Dům kultury, Kroměříž



Záštita:

České urologické společnosti ČLS JEP
České akademie urologie ČUS ČLS JEP

Pořadatel:

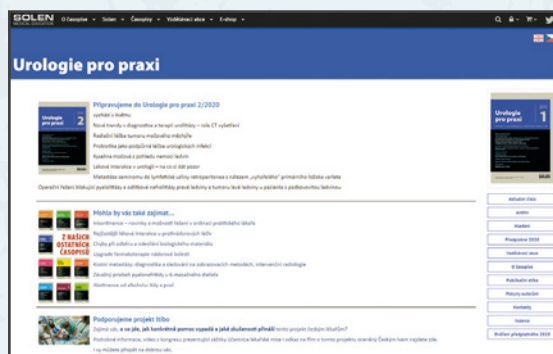
Česká urologická
společnost ČLS JEP



Organizační zajištění:

 4Education

Časopis Urologie pro praxi využívá unikátní redakční systém Actavia, který zajišťuje celý proces od podání rukopisu až po zveřejnění a export článku do vědeckých databází.



Využívejte redakční systém ACTAVIA naplno

Jste autor?

Přihlaste se

Přihlašovací údaje:

Jméno:

Heslo:

☐ Zapamatovat na tomto počítači

Pod přihlašovacími okénky naleznete i postup, co dělat, pokud jste zapomněli heslo nebo zatím jméno a heslo do systému nemáte.

Vložte článek do redakčního systému a odešlete jej redakci

S vloženým textem lze průběžně pracovat, ale nezapomeňte si jej ukládat (pozor na automatické odhlášení systému při delší nečinnosti – neuložené pasáže už nebudete mít k dispozici).

Detail článku

Stav Text

Nový, neodeslaný článek

Text článku

Seznam zdrojových souborů:

Soubor	Velikost	Změněn	Stav	Akce
1 getting.pdf	312093	26.1.2019	nový	

Tento krok je velmi důležitý.
Před odesláním redakce o vašem textu neví.

Další práce s vaším článkem probíhá kompletně v redakčním systému Actavia

- recenzní posudky dostanete z Actavie automaticky e-mailem
- novou verzi článku vložíte opět do Actavie
- potvrzení o přijetí článku k publikaci získáte e-mailem z Actavie

Jste recenzent?

Postupujte podle pokynů systému

Přijetí/odmítnutí žádosti o recenzi, vypracování recenze, informace o stavu recenzovaného článku...

Na co dát pozor?

Vloženou recenzi lze upravovat, ale nezapomeňte si ji průběžně ukládat (pozor na automatické odhlášení systému při delší nečinnosti – neuložené pasáže už nebudete mít k dispozici).

Hodnocení: 80%, Doporučení: Uveřejnit bez úprav

Text recenze:

Recenzi obsahuje přílohu souborů: ...přijímáno: getting-rev.pdf

Hotovou recenzi je třeba odeslat redakci – před odesláním o ní redakce neví.

Kompletní představení
redakčního systému
ACTAVIA najdete na
www.actavia.cz



V případě nejasností kontaktujte:

Mgr. Zdeňka Bartáková

bartakova@solen.cz / +420 777 557 416

Česká urologie

CZECH UROLOGY



Časopis České urologické
společnosti ČLS JEP