

Urologia Polska

Polish Journal of Urology

CZASOPISMO NAUKOWE POLSKIEGO TOWARZYSTWA UROLOGICZNEGO



Polskie Towarzystwo Urologiczne
Polish Urological Association

Istnieje od 1949 roku

KOMITET REDAKCYJNY / EDITORIAL BOARD**REDAKTOR NACZELNY / EDITOR-IN-CHIEF** Marek Sosnowski**SEKRETARZ REDAKCJI / SECRETARY OF THE EDITORIAL OFFICE** Zbigniew Jabłonowski**REDAKCJA / TECHNICAL EDITOR** Augustyn Szczawiński**REDAKTORZY DZIAŁÓW / SECTION EDITORS****Urologia onkologiczna
/ Urological Oncology**

Tomasz Demkow, Romuald Zdrojowy

Choroby stercza / Prostatic Disease

Krzysztof Bar, Henryk Zieliński

Endourologia i zabiegi**minimalnie inwazyjne / Endourology****& Minimally Invasive Therapy**

Mieczysław Fryczkowski, Andrzej Sikorski

Urologia rekonstrukcyjna**/ Reconstructive Urology**

Zbigniew Wolski

Zaburzenia erekcji i andrologia**/ Erectile Dysfunction & Andrology**

Barbara Darewicz, Kazimierz Krajka

Uroginekologia / Urogynaecology

Zbigniew Kwias,

Tomasz Rechberger

Urologia dziecięca**/ Paediatric Urology**

Małgorzata Baka-Ostrowska

Transplantacje nerek**/ Kidney Transplantation**

Józef Matych

Neurourologia i urodynamika**/ Neurourology & Urodynamics**

Andrzej Praisner, Piotr Radziszewski

Nauki podstawowe / Basic Science

Radziśław Kordek, Stanisław Wroński

Diagnostyka obrazowa**/ Diagnostic Imaging**

Wiesław Jakubowski

Przegląd piśmiennictwa**międzynarodowego****/ Urological Literature Review**

Piotr Chłosta

REDAKTORZY KONSULTANCI / CONSULTING EDITORS

Maciej Czaplicki

Janusz Dembowski

Zygmunt Dobrowolski

Sławomir Dutkiewicz

Jacek Fijuth

Leszek Jeromin

Andrzej Paradysz

Andrzej Prelich

Wojciech Pypno

Waldemar Różański

Wiesław Urbanowicz

Marek Wyczółkowski

CZŁONKOWIE HONOROWI RADY NAUKOWEJ / HONORARY MEMBERS OF THE SCIENTIFIC BOARD

Janusz Darewicz

Eugeniusz Miękoś

Andrzej Musierowicz

Jarowit Stolarczyk

Adam Szkodny

Czesław Szymkiewicz

Bronisław Stawarz

Stefan Wesołowski

RADA NAUKOWA / SCIENTIFIC BOARD

Walter Artibani (Italy)

Andrzej Borkowski (Poland)

Andrzej Borówka (Poland)

David Castro (Spain)

Christopher Chapple (UK)

Czesław Cierniewski (Poland)

Frans M.J. Debryne (The Netherlands)

Jerzy Gajewski (Canada)

Tomasz Hanus (Czech Republic)

Ladislav Jarolim (Czech Republic)

Franciszek Kokot (Poland)

El-Nasir M. Lalani (UK)

Andrzej Lewiński (Poland)

Jerzy Lorenz (Poland)

Stefan Loenig (Germany)

Michael Marberger (Austria)

Andres Mattiason (Sweden)

Rien Nijman (The Netherlands)

Zbigniew Petrovich (USA)

Dimitri Pushkar (Russia)

Theo M. de Reijke (The Netherlands)

Imre Romics (Hungary)

Ion Sinescu (Romania)

Małgorzata Szczerbo-Trojanowska (Poland)

Hugh Whitfield (UK)

ADRES REDAKTORA NACZELNEGO / ADDRESS OF THE EDITOR-IN-CHIEF**I Klinika Urologii Uniwersytetu Medycznego**

ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź

tel. (042) 63 93 531, fax (042) 63 68 214, urologialodz@poczta.onet.pl

ADRES REDAKCJI / EDITOR'S OFFICES ADDRESS

ul. Łowicka 19, 02-574 Warszawa, tel./fax (022) 845 69 17

augustyn@ptu.net.pl

WYDAWCA / PUBLISHER**Polskie Towarzystwo Urologiczne**

ul. Łowicka 19, 02-574 Warszawa, tel. (022) 845 69 19

Dyrektor Biura Wydawniczego / Director of the Editorial Office: Irena Komorowska

Kierownik ds. reklamy / Advertising Manager: Anna Morawska, tel. (022) 845 69 17, a.morawska@ptu.net.pl

SKŁAD I ŁAMANIE / DTP KonMat**PRZYGOTOWANIE DO DRUKU**

Studio CTP Wema

DRUK / PRINTING

Zakłady Poligraficzne MOMAG S.A.

PRACE POGLĄDOWE

Starzenie się mężczyzny a zaburzenia erekcji	5
<i>Barbara Darewicz, Marta Skrodzka, Jacek Kudelski, Marcin Chlabicz, Eugeniusz Malczyk</i>	
Liszaj twardzinowy i zanikowy męskich narządów płciowych	10
<i>Igor Michajłowski, Marcin Matuszewski, Jerzy Michajłowski, Michał Sobjanek, Adam Włodarkiewicz, Kazimierz Krajka</i>	
Odptyw pęcherzowo-moczowodowy – choroba czy objaw?	15
<i>Małgorzata Baka-Ostrowska</i>	
Testosteron a rak stercza	19
<i>Monika Bonczyk, Romuald Zdrojowy, Dominika Makota, Anna Kołodziej</i>	

UROLOGIA ONKOLOGICZNA

Zastosowanie testu oznaczającego poziom białka macierzy jądrowej NMP22® (BladderChek®) do wykrywania nowotworów pęcherza moczowego	24
<i>Harm C. Arentsen, Sigrun Langbein, Jean J.M.C.H. de la Rosette, Rob C.M. Pelger, Siebe D. Bos, Jimmy G. Fernandes, Theo M. De Reijke</i>	
Badania kliniczne nad przydatnością przezcewkowej biopsji rdzeniowej do potwierdzenia naciekającego charakteru raka pęcherza moczowego	28
<i>Piotr Chłosta, Tomasz Szopiński, Artur A. Antoniewicz, Jakub Dobruch, Tomasz Dzik, Janusz Kopczyński, Andrzej Borówka</i>	

UROLOGIA REKONSTRUKCYJNA

Podwieszenie cewki moczowej taśmą wyprowadzoną przez otwory zastłonowe jako nowa metoda leczenia nietrzymania moczu u mężczyzn	37
<i>Zbigniew Wolski, Magdalena Mikulska-Jovanović</i>	
Postępowanie w przypadkach gangreny Fourniera – doświadczenia własne	40
<i>Alexander Shuliak, Alexander Stroy, Iryna Shatynska, Yulyan Mytsky, Rostyslav Telefanko</i>	

CHOROBY STERCZA

Wyniki leczenia operacyjnego chorych na łagodny rozrost stercza ze wskazań bezwzględnych	45
<i>Sławomir Dutkiewicz, Maciej Fortuna</i>	

ENDOUROLOGIA I ZABIEGI MINIMALNIE INWAZYJNE

Adenomektomia laparoskopowa w leczeniu łagodnego rozrostu stercza	48
<i>Marcin Słojewski, Adam Gołąb, Marcin Gałęski, Andrzej Sikorski</i>	

NAUKI PODSTAWOWE

Wartość prognostyczna badania patomorfologicznego w przypadku raka nerki	55
<i>Iwona Wypychowska, Anna Bąkiewicz, Stanisław Sporny</i>	

UROLOGIA DZIECIĘCA

Postępowanie i wyniki leczenia w przypadkach urazów nerek u dzieci w latach 1992-2006	61
<i>Wiesław Urbanowicz, Michał Wolnicki, Janusz Sulistawski, Radosław Mycek</i>	

PRACE KAZUISTYCZNE

Przerzut odległy do nerki raka śluzowego odbytnicy – trudności diagnostyczne	66
<i>Marek Wyczółkowski, Tomasz Drewniak, Włodzimierz Klima, Wacław Wilk</i>	
Guz włóknisto-nabłonkowy moczowodu	69
<i>Jacek Jastrzębski, Jerzy Sokołowski, Ryszard Herbeć, Marek Fiutowski, Wojciech Witkiewicz</i>	
Częściowe laparoskopowe wycięcie pęcherza moczowego z powodu endometriozy	72
<i>Marcin Słojewski, Adam Gołąb, Artur Lemiński, Piotr Petrasz, Agata Kaliszczak, Andrzej Sikorski</i>	
Priapizm wysokoprzepływowi będący następstwem tępego urazu kroczka: selektywna embolizacja przetoki tętniczo-żylniej	75
<i>Frank G. E. Perabo, Kai Wilhelm, Hans Schild, Stefan C. Müller</i>	

PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA MIĘDZYNARODOWEGO

Przegląd piśmiennictwa urologicznego: listopad 2006 – listopad 2007. Część I	77
<i>Andrzej Borkowski, Tomasz Borkowski</i>	

REVIEW ARTICLES

Aging male and erectile dysfunction	5
<i>Barbara Darewicz, Marta Skrodzka, Jacek Kudelski, Marcin Chlabicz, Eugeniusz Malczyk</i>	
Lichen sclerosus of the male genitalia	10
<i>Igor Michajłowski, Marcin Matuszewski, Jerzy Michajłowski, Michał Sobjanek, Adam Włodarkiewicz, Kazimierz Krajka</i>	
Vesico-ureteral reflux – a disease or sign?	15
<i>Małgorzata Baka-Ostrowska</i>	
Testosterone and prostate cancer	19
<i>Monika Bonczyk, Romuald Zdrojowy, Dominika Makota, Anna Kołodziej</i>	

UROLOGICAL ONCOLOGY

The Nuclear Matrix Protein 22 (NMP22®) BladderChek® Test for the detection of bladder cancer	24
<i>Harm C. Arentsen, Sigrun Langbein, Jean J.M.C.H. de la Rosette, Rob C.M. Pelger, Siebe D. Bos, Jimmy G. Fernandes, Theo M. De Reijke</i>	
Clinical investigations on usefulness of transurethral <i>tru-cut</i> biopsy to confirming the invasive bladder cancer character	28
<i>Piotr Chłosta, Tomasz Szopiński, Artur A. Antoniewicz, Jakub Dobruch, Tomasz Dzik, Janusz Kopczyński, Andrzej Borówka</i>	

RECONSTRUCTIVE UROLOGY

Transobturator male sling. New option of incontinence treatment	37
<i>Zbigniew Wolski, Magdalena Mikulska-Jovanović</i>	
Fournier Gangrene: our treatment experience	40
<i>Alexander Shuliak, Alexander Stroy, Iryna Shatynska, Yulyan Mytsyk, Rostyslav Telefanko</i>	

PROSTATIC DISEASE

Results of open prostatectomy done due to absolute indications in course of benign prostatic hyperplasia	45
<i>Sławomir Dutkiewicz, Maciej Fortuna</i>	

MINIMALLY INVASIVE THERAPY

Laparoscopic adenomectomy in the treatment of benign prostatic hyperplasia	48
<i>Marcin Stojewski, Adam Gołąb, Marcin Gałęski, Andrzej Sikorski</i>	

BASIC SCIENCE

Prognostic value of histological examination of renal cell carcinoma	55
<i>Iwona Wypychowska, Anna Bąkiewicz, Stanisław Sporny</i>	

PAEDIATRIC UROLOGY

Management and results of treatment of renal injures in children in 1992-2006	61
<i>Wiesław Urbanowicz, Michał Wolnicki, Janusz Sulisławski, Radosław Mycek</i>	

CASE REPORTS

Unilateral renal metastasis from mucinous rectal carcinoma. Diagnostic difficulties	66
<i>Marek Wyczółkowski, Tomasz DREWNIĄK, Włodzimierz Klima, Wacław Wilk</i>	
Fibroepithelial tumor of the ureter	69
<i>Jacek Jastrzębski, Jerzy Sokołowski, Ryszard Herbeć, Marek Fiutowski, Wojciech Witkiewicz</i>	
Laparoscopic partial cystectomy due to endometriosis	72
<i>Marcin Stojewski, Adam Gołąb, Artur Lemiński, Piotr Petrasz, Agata Kaliszczak, Andrzej Sikorski</i>	
High Flow Priapism After Blunt Perineal Trauma: Superselective Embolization of an Arterio-cavernous Fistula	75
<i>Frank G. E. Perabo, Kai Wilhelm, Hans Schild, Stefan C. Müller</i>	

UROLOGICAL LITERATURE REVIEW

Urological literature review: November 2006 – November 2007. Part I	77
<i>Andrzej Borkowski, Tomasz Borkowski</i>	

Starzenie się mężczyzny a zaburzenia erekcji

Aging male and erectile dysfunction

Barbara Darewicz, Marta Skrodzka, Jacek Kudelski, Marcin Chlabicz, Eugeniusz Malczyk

Klinika Urologii Akademii Medycznej w Białymstoku

Słowa kluczowe/key words

prącie ▶ zaburzenia erekcji ▶ andropauza ▶ diagnostyka ▶ leczenie
penis ▶ erectile dysfunction ▶ andropause ▶ diagnostics ▶ treatment

Streszczenie

W artykule przedstawiono problematykę zaburzeń funkcji seksualnych w populacji starzejących się mężczyzn. Omówiono patomechanizm zaburzeń erekcji oraz wpływ środowiska hormonalnego w okresie andropauzy na funkcje fizjologiczne z uwzględnieniem funkcji seksualnych. Zaproponowano algorytm diagnostyczny i podano schemat postępowania terapeutycznego zaburzeń wzwodu prącia w grupie starzejących się mężczyzn.

Summary

The paper presents sexual dysfunction problem in the aging male population. Erectile dysfunction etiology and physiological functions including sexual activity under the influence of hormonal milieu during andropause are delineated. Diagnostic algorithm and therapeutic scheme of erectile dysfunction in the aging male group are depicted.

Wprowadzenie

Poprawa warunków życia oraz postęp medycyny powodują, że średnia długość życia zwiększa się. Rośnie również procentowy udział osób starszych w populacji, dlatego też wzrasta zainteresowanie problemem starzenia. Trudno jest wyznaczyć wyraźną granicę między wiekiem dojrzałym a starością. Medycyna definiując starość jako wiek powyżej 65. rż., tworzy sztuczny podział. Proces starzenia jest bowiem zjawiskiem bardzo indywidualnym i zależnym od sytuacji życiowej, ogólnego stanu zdrowia, schorzeń towarzyszących i samopoczucia. Znaczenie ma również psychiczne nastawienie do postępującego w procesie starzenia obniżenia sprawności intelektualnej i fizycznej, jak i sprawności seksualnej [1]. Wiele badań wykazało związek starzenia się mężczyzn z zaburzeniami erekcji (ED – erectile dysfunction), definiowanymi jako utrzymująca się niezdolność do osiągnięcia i/lub utrzymania wzwodu prącia wystarczającego do prowadzenia satysfakcjonującego współżycia płciowego [2]. Zwraca się uwagę na związek ED ze zdrowiem w aspekcie fizycznego i psychosocjalnego funkcjonowania, jak również znaczący wpływ na jakość życia mężczyzn, ich partnerek i rodzin.

Częstość występowania

Badanie MMAS (Massachusetts Male Aging Study), przeprowadzone w grupie 1290 mężczyzn w wieku 40-70 lat, wykazało występowanie ED u 52% badanych. Prawdopodobieństwo ED zwiększa się w tej grupie z 39% do 67% w okresie trzydziestu lat (od 40-70 rż.) [3]. Kolejne badania wykazują podobne zależności. Występowanie ED po przebadaniu 2128 mężczyzn w wieku 50-70 lat opisano u 48% [4], podczas gdy w grupie wiekowej

20-75 lat (populacja 27 839 mężczyzn) odnotowuje się ED już tylko u 16% z nich [5]. Pozostaje jeszcze zagadnienie, w jakim odsetku spośród tych mężczyzn zaburzenia erekcji wywołują uczucie dyskomfortu na tyle, aby szukać pomocy medycznej. Szacunkowo określa się, że jest to około połowa badanych. Do lekarza zgłasza się jednak tylko 10% z nich [6].

Patomechanizm ED w procesie starzenia

Przyczyny zaburzeń wzwodu dzieli się na:

- organiczne, spowodowane zmianami chorobowymi układu naczyniowego, nerwowego, hormonalnego albo miejscowym uszkodzeniem ciał jamistych (częstsze u starszych mężczyzn),
- psychogenne, wywołane przez ośrodkowe zablokowanie mechanizmu erekcji, któremu nie towarzyszą żadne zmiany somatyczne (częstsze u młodych mężczyzn).

Wykazano, że na jakość wzwodu mogą wpływać zmiany zachodzące w przebiegu starzenia w układzie naczyniowym, nerwowym, hormonalnym i tkankach ciał jamistych.

Tło naczyniowe ED rozpatrujemy w znaczeniu upośledzenia wypełniania, jak i zatrzymania krwi w ciałach jamistych. Należy tu uwzględnić obecność czynników ryzyka, tj. nadciśnienie, dyslipidemia, cukrzyca, zespół metaboliczny, a także palenie tytoniu, prowadzące do zmian miażdżycowych. Wszystkie te czynniki powodują upośledzenie relaksacji mięśniówki gładkiej naczyń i ciał jamistych na drodze hamowania syntezy tlenku azotu (NO) oraz przewodnictwa nerwowego. To z kolei powoduje zmniejszenie masy mięśniówki gładkiej, upośledza rozprężanie tkanki erekcyjnej i uniemożliwia działanie mechanizmu uciskowego na naczynia żyłne, a w następstwie zwiększenie odpływu krwi z ciał jamistych prącia. W dalszym przebiegu

tego procesu dochodzi do włóknienia ciał jamistych na skutek niedotlenienia.

W mechanizmie niedotlenienia ciał jamistych czynnikiem sprawczym ED mogą być również choroby układu oddechowego czy zespół bezdechu nocnego.

Istnieje hipoteza, że nocne wzwody prącia (SRE – sleep related erections), występujące u mężczyzn już w życiu płodowym i utrzymujące się do późnej starości, są mechanizmem natleniającym tkanki ciał jamistych i utrzymują je w dobrej kondycji. Jednak liczba i jakość SRE zmniejszają się wraz z wiekiem. Niektóre dane literaturowe upatrują jako przyczynę ich osłabienia spadek stężenia testosteronu, co może być jednym z czynników etiologicznych ED. Nasilenie nocnego obrznięcia i sztywności prącia u pacjentów z ED, którym podawano 100 mg sildenafilu na noc jest argumentem potwierdzającym tę hipotezę. Sugeruje się, że sildenafil stosowany przed snem może być jedną z metod profilaktyki ED u starzejących się mężczyzn.

Kolejnym układem wpływającym na mechanizm erekcji jest układ nerwowy. W patogenezie zaburzenia uwzględnia się zarówno negatywny wpływ chorób ośrodkowego układu nerwowego, w tym Alzheimera, Parkinsona oraz udar, których prawdopodobieństwo zwiększa się wraz z wiekiem, jak i schorzeń towarzyszących, np. cukrzycy, na funkcje nerwów obwodowych.

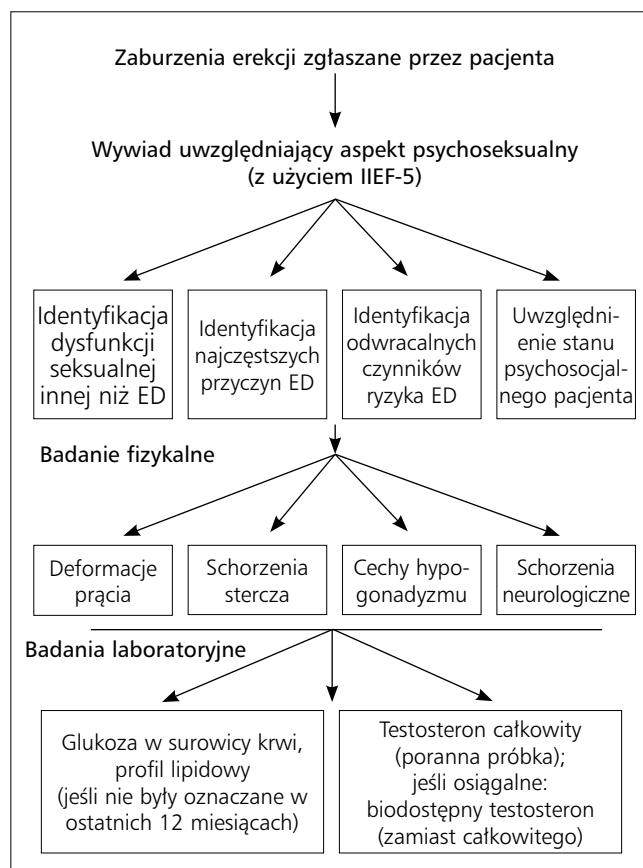
Z wiekiem zmniejsza się odporność organizmu i wydolność wielu układów, a zatem rośnie prawdopodobieństwo schorzeń towarzyszących i związanego z tym przyjmowania leków. Negatywny wpływ na funkcje seksualne udowodniono w przypadku stosowania:

- leków przeciwnadciśnieniowych (diuretyków tiazydowych, beta-blokerów, blokerów kanału wapniowego),
- leków przeciwdepresyjnych/neuroleptyków – TLPD, SSRI – (selective serotonin reuptake inhibitors, inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny), pochodne butyrofenonu,
- leków antyarytmicznych (digoksyna, amiodaron),
- leków wpływających na gospodarkę hormonalną (antyanandrogeny, agonści gonadoliberyn, ketokonazol, spironolakton, cymetydyna, estrogeny).

Obecnie podkreśla się wpływ środowiska hormonalnego na całość procesu starzenia się, a więc także na funkcje seksualne mężczyzn, w tym na zaburzenia erekcji [7,8]. Z wiekiem następuje stopniowe upośledzenie funkcji wielu układów hormonalnych, objawiające się obniżeniem stężenia hormonów oraz ich biologicznej aktywności. Stwierdza się spadek testosteronu i jego pochodnych we krwi, co wyraźnie manifestuje się w wielu przejawach męskiego życia. Stan ten określa się jako andropauza, zespół niskiego testosteronu (LTS – low testosterone syndrome), deficyt androgenów u starzejącego się mężczyzny (ADAM – Androgen Deficiency in the Aging Male), jak również późny hipogonadyzm (LOH – late-onset hypogonadism).

Objawami obniżającego się z wiekiem poziomu testosteronu mogą być [8,9,10]:

- utrata pożądania seksualnego (libido),
- obniżona aktywność seksualna oraz jakość i częstota erekcji,
- pogorszenie samopoczucia, zmęczenie, pogorszenie nastroju, drażliwość,
- zmniejszenie masy mięśniowej, siły i energii,
- zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej,
- zaburzenia snu,



Ryc. 1. Diagnostyka ED wg standardów postępowania Europejskiego Towarzystwa Urologicznego [20].

Fig. 1. Diagnosis of ED according to EAU guidelines [20].

- zwiększenie potliwości, suchość skóry, anemia,
- obniżenie gęstości kości prowadzące do osteoporozy.

Kolejne publikacje podają, iż obniżenie poziomu testosteronu całkowitego (TT – Total Testosterone) sprzyja rozwojowi insulinooporności i zespołu metabolicznego, które jak już wspomniano, są czynnikami ryzyka ED. Na modelu zwierzęcym wykazano, że obniżenie poziomu androgenów powoduje atrofię tkanek prącia z towarzyszącymi zmianami nerwu grzbietowego prącia. W dalszym etapie następuje odkładanie się komórek tłuszczowych (adipocytów) podosłonkowo w ciałach jamistych. Odnotowano również zmniejszenie ekspresji białek i enzymatycznej aktywacji syntazy NO oraz fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5). Zmiany okazały się odwracalne przy suplementacji androgenów [11].

Inne prace podkreślają korelację LTS i zaburzeń funkcji poznawczych, w tym orientacji wzrokowo-przestrzennej, deficytu pamięci, epizodów depresyjnych, jak również wpływ LOH na jakość życia, także na funkcje seksualne [8,12,13]. Długoterminowe badania wykazały, że poziom TT zmniejsza się między 25. a 75. r.ż. o około 30%, natomiast stężenie FT (Free Testosterone – wolnego testosteronu) obniża się w tym czasie o połowę [14]. Aktywny, zdrowy tryb życia (dbałość o stan zdrowia, unikanie nadmiernych ilości alkoholu oraz otyłości) może spowalniać ten proces, natomiast wzrost BMI (body mass index – indeks masy ciała) o 4-5 kg/m² [2] lub utrata małżonki, powoduje spadek poziomu TT odpowiadającemu około dziesięciu latom życia [15]. Badania wykazują, iż z wiekiem równolegle do spadku TT i FT obniża się również poziom testosteronu dostępnego biologicznie, DHEA (dihydroepiandrosteronu), kor-

tyzolu, estradiolu i estronu, wzrasta natomiast stężenie globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG – Sex Hormone Binding Globuline), dihydrotestosteronu (DHT), LH, FSH i prolaktyny. Największą zależność od wieku wykazał poziom FT. Najbardziej widoczne było również współwystępowanie obniżonego FT z zaburzeniami funkcji wzdrodu i orgazmu. Zauważono również korelację poziomu SHBG z funkcją orgazmu [16].

Wypływa stąd wniosek, iż najbardziej przydatny w diagnostyce ED w przebiegu LOH jest poziom FT oraz występowanie wyżej wymienionych objawów towarzyszących.

Diagnostyka ED u starzejących się mężczyzn

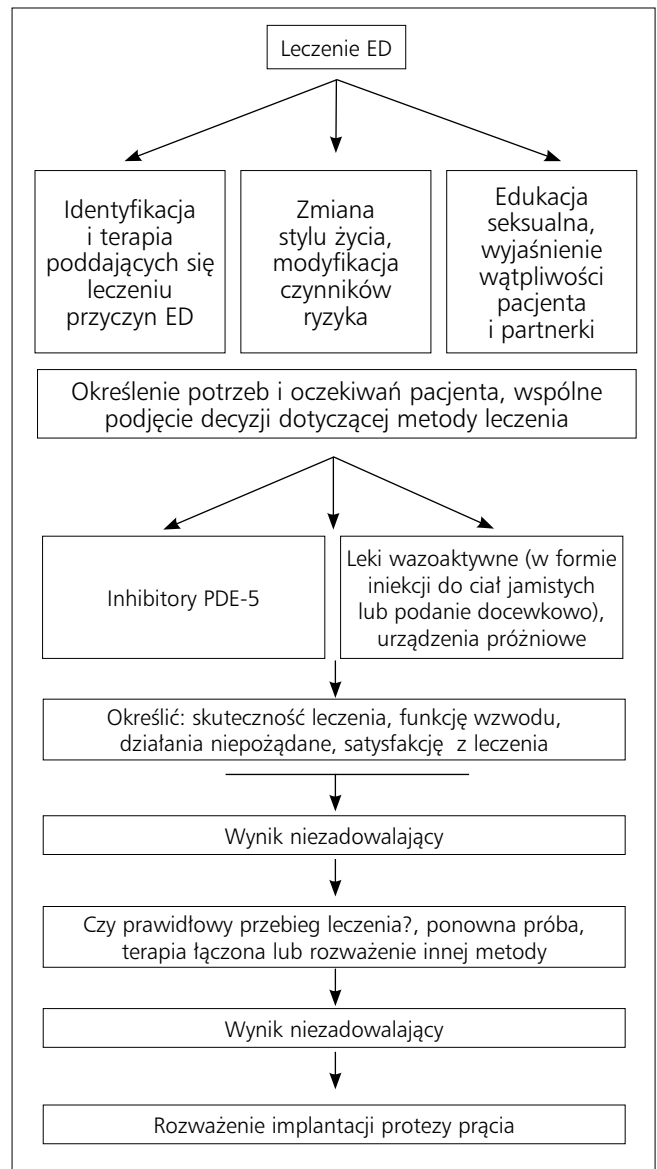
Pierwszym krokiem diagnostycznym (ryc. 1) jest prawidłowo zebrany wywiad. Można wykorzystać IIEF-5, Międzynarodową Skalę Oceny Funkcji Płciowych (IIEF-5, International Index of Erectile Function). Należy uwzględnić wspomniane już czynniki ryzyka, tj. choroby naczyniowe, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, hiperlipidemię, chorobę niedokrwienną serca; styl życia: palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, aktywność fizyczną, zażywane leki, depresję, przebyte urazy oraz operacje miednicy, jak też inne niż ED zaburzenia seksualne. Istotne jest zwrócenie uwagi na stosunek pacjenta do procesu starzenia. Mężczyźni odnoszący się pozytywnie, akceptujący zachodzące w ich organizmie zmiany, dłużej zachowują funkcje seksualne. Zaburzenia psychogenne, choć szacunkowo częściej występujące u młodych mężczyzn, należy wykluczyć również u starszych, pytając o relacje w związku, ewentualne schorzenia i problemy partnerki, których pacjent może podświadomie doszukiwać się w sobie.

Zgodnie z algorytmem, kolejnym krokiem jest badanie przedmiotowe poszczególnych układów i narządów, ze szczególnym uwzględnieniem układu płciowego. Powinno się oszacować BMI (Body Mass Index) pacjenta, zmierzyć ciśnienie i ocenić obecność tętna na tętnicach obwodowych. Badanie neurologiczne: orientacyjne czucia obwodowego oraz odruchów opuszkowo-jamistego, kolanowego i ze ścięgna Achillesa. Ponadto:

- objawy nadczynności lub niedoczynności tarczycy (niemiarowe tętno, zmiany skórne, wytrzeszcz gałek ocznych, utrata owłosienia),
- objawy chorób wątroby (plamy wątrobowe, żółtaczka),
- objawy niedokrwistości (bładość powłok),
- objawy przewlekłej niewydolności nerek.

Układ płciowy – niezbędne jest badanie *per rectum* (DRE – Digital Rectal Examination), poszukiwanie ewentualnych oznak hipogonadyzmu, schorzeń lub deformacji prącia. Następnie należy wykonać badania laboratoryjne: profil lipidowy i poziom glukozy, prolaktynę, PSA (specyficzny antygen sterczowy) i testosteron. Jeżeli poziom testosteronu (oznaczony między godz. 8.00 a 11.00 rano) jest poniżej lub na dolnej granicy normy, zaleca się oznaczenie LH i FSH [8].

Wykonanie powyższych umożliwia modyfikację czynników ryzyka, leczenie w przypadkach schorzeń towarzyszących, będących czynnikiem patogenetycznym ED, lub – w razie potrzeby – skierowanie do lekarza odpowiedniej specjalności w celu wykonania specjalistycznych badań i podjęcia leczenia. Do tych ostatnich zalicza się: badanie z użyciem erekcjometru opaskowego (RigiScanu – aparatu do pełnego monitorowania nocnych wzdrodów prącia), test papawerynowy, USG z wykorzystaniem metody dopplerowskiego badania przepływu, kawernozometria, kawernozografia oraz selektywna arteriografia tętnicy sromowej



Ryc. 2. Leczenie w przypadku ED wg standardów postępowania Europejskiego Towarzystwa Urologicznego [20].

Fig. 2. Treatment of ED according to EAU guidelines [20].

wewnętrznej z zastosowaniem cyfrowej subtrakcji, jak również pogłębioną diagnostykę hormonalną, neurologiczną czy psychodiagnostykę.

Leczenie ED u starzejących się mężczyzn

Pierwszym etapem w procesie leczenia, zgodnie ze schematem postępowania diagnostycznego (ryc. 2) na podstawie informacji uzyskanych z wywiadu, jest modyfikacja ewentualnych (wyżej wymienionych) czynników ryzyka oraz zmiana trybu życia. Pod tym pojęciem rozumiemy zarówno zaprzestanie palenia tytoniu, ograniczenie spożycia alkoholu, zwiększenie aktywności fizycznej, jak również regularne kontrole oraz możliwie najlepsze wyrównanie parametrów w schorzeniach towarzyszących, tj. cukrzycy czy nadciśnieniu. Rozmowa z pacjentem, wyjaśniająca jego wątpliwości, mająca charakter edukacji seksualnej, już może przynieść pozytywny skutek.

Jeśli podczas wywiadu zidentyfikowano czynniki przyczynowe poddające się leczeniu, należy rozpocząć terapię. W przypadku

starszych mężczyzn zaliczamy do tej grupy psychogenne ED, zmiany w obrębie miednicy powstałe w wyniku urazu bądź zabiegu oraz zaburzenia hormonalne. Leczenie w przypadku tych ostatnich, czyli androgenowa terapia zastępcza (ART – Androgen Replacement Therapy), budzi wiele kontrowersji. Wykazano, iż terapia substytucyjna LOH z zastosowaniem jednej z wielu dostępnych obecnie postaci testosteronu prowadzi do: poprawy siły mięśniowej, spowalnia postępujący z wiekiem spadek masy mięśniowej i przyrost tkanki tłuszczowej, normalizuje profil lipidowy, wpływa pozytywnie na gęstość struktury kostnej, nastrój, deficyty poznawcze i pamięciowe, jak również funkcje seksualne [8]. Zauważono korzystne działanie na funkcję pożądania seksualnego oraz ED. Badania wykazują synergizm działania T z inhibitorami PDE-5. Łączne ich podawanie powodowało poprawę funkcji wzdrodu u pacjentów z ED, u których zawiodła wcześniejsza terapia samymi inhibitorami PDE-5 (w tym również u pacjentów z cukrzycą). Kontrowersyjność terapii polega na tym, iż brak jest wystarczających, długoterminowych badań potwierdzających bądź wykluczających jej związek z ryzykiem wystąpienia raka stercza (CaP) [8,9]. Nie jest jasne, czy wdrożenie suplementacji T zwiększy ryzyko rozwoju klinicznych objawów istniejącego już przed rozpoczęciem terapii subklinicznego CaP bądź stymulować będzie jego rozwój *de novo*. Istnieją doniesienia, że niski poziom T przed włączeniem terapii jest czynnikiem predykcynym zwiększonej złośliwości raka stercza, wykrycia choroby poza sterczem i mniejszej skuteczności leczenia [17]. Wśród przeprowadzonych badań dotyczących ryzyka CaP w przebiegu ART, sześć z dwudziestu dwóch wykazało wzrost PSA podczas terapii T (wzrost nie przekraczał 0,52 ng/ml/rok) vs szesnastu, które nie ujawniły takiej korelacji. Żadne z siedmiu badań próbujących uchwycić powiązanie wzrostu objętości stercza od ART nie wykazało takiej zależności. Brak jest jednak doniesień, w których czas obserwacji pacjentów przekracza trzy lata. Wobec powyższych danych ART rekomendowana jest u pacjentów z klinicznie manifestującym się hipogonadyzmem oraz obniżonym poziomem T, przy czym pacjenci muszą być poddani bacznej obserwacji. Ścisłe monitorowanie pacjenta przyjmującego ART wynika z możliwych działań niepożądanych [8,9]:

- rozwój negatywnych zachowań behawioralnych (zalecana modyfikacja dawki lub odstąpienie od terapii),
- policytomia (zalecana modyfikacja dawki).

Należy otoczyć szczególną opieką pacjentów z bezdechami sennymi [8,9].

Podsumowując, nie zaleca się profilaktycznego stosowania ART [18] i jest ona przeciwwskazana w przypadku raka stercza zależnego od androgenów, w przypadku raka sutka u mężczyzn oraz guzów wątroby.

Kolejnym etapem leczenia są środki wazoaktywne, inhibitory PDE-5, podawane doustnie oraz urządzenia próżniowe. Pojawienie się na rynku inhibitorów PDE-5 – sildenafilu (Viagra), tadalafilu (Cialis) i wardenafilu (Levitra) zrewolucjonizowało leczenie ED starzejących się mężczyzn. Przy wysokiej skuteczności i profilu bezpieczeństwa są bardzo wygodną formą terapii. Znaczną poprawę funkcji erekcyjnej po zastosowaniu sildenafilu podaje 89% pacjentów [19]. Należy pamiętać, iż przeciwwskazane jest łączenie ich z nitrataми i lekami będącymi donorami tlenu azotu, często stosowanymi w schorzeniach kardiologicznych, towarzyszących starszym mężczyznom.

Przy nieskuteczności powyższych metod można zaproponować pacjentom leki wazoaktywne w postaci wstrzyknięć do ciał

jamistych lub żelu podawanego docewkowo. Leki podawane w postaci iniekcji, prostaglandyna E1, papaweryna czy fentolamina, wykazują większą skuteczność niż docewkowa droga podażi, czy leki doustne, natomiast wiążą się z mniejszym komfortem ich przyjmowania. W przypadku niepowodzenia stosowania iniekcji jednego preparatu sugerowane jest ich łączenie.

Ostateczną formą terapii, gdy zawiodą inne metody leczenia, jest implantacja protez prąciowych. Nie należy ona do często stosowanych metod leczenia.

Do przyszłości należy terapia genowa. Eksperymentalne badania na szczurach wykazały funkcjonalność wprowadzonych do ich genomu genów kodujących cząstki wazoaktywne w leczeniu ED. Terapia genowa *in vivo*, dostarczająca gen syntazy NO do ciał jamistych prącia, wydaje się zapobiegać stopniowej utracie komórek mięśni gładkich i zastępowaniu ich włóknami kolagenowymi (włóknieniu), które, jak zauważono u szczura, postępuje z wiekiem. Nie podjęto jednak badań klinicznych.

Wobec wydłużania się średniej długości życia i wzrostu procentowego udziału osób starszych w populacjach europejskich, wyzwaniem dla medycyny jest zapewnienie jak najlepszej jakości życia i jak najdłuższego zachowania sprawności, w tym również seksualnej. Dlatego też nie powinno się zapominać, iż niezbędną składową kompleksowo zebranego wywiadu są pytania o funkcje seksualne. Na podstawie tych informacji i prostego badania fizykalnego często można już wnioskować o podłożu zaburzeń ED.

Jedną z najczęściej stosowanych metod leczenia dysfunkcji wzdrodu prącia starzejących się mężczyzn są doustne środki wazoaktywne, jednak coraz większą uwagę zwraca się na zjawisko andropauzy i znaczenie ART. Pacjent z ED, zwracając się do lekarza oczekuje nie tylko prawidłowej diagnozy i leczenia, ale również atmosfery zrozumienia, zaufania oraz doboru sposobu terapii do jego indywidualnych potrzeb i możliwości w celu przywrócenia komfortu życia seksualnego.

Piśmiennictwo / References

1. Gomuła A: *Świat się starzeje*, Gomuła A, *Kiedy mężczyzna się starzeje*, Łomża, Instytut Andropauzy Fundacji MEDAN, 2007, str. 13-36.
2. NIH Consensus Conference. *Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence*. JAMA 1993 7, 270 (1), 83-90.
3. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG et al: *Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study*. J Urol 1994 151 (1), 54-61.
4. Koskimaki J, Hakama M, Tammela TL: *Prevalence of erectile dysfunction in Finland*. Int J Impotence Res 2000, 12, Suppl 5, 25-47.
5. Rosen RC, Fisher WA, Eardley I, et al: *Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) Study. The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population*. Curr Med Res Opin. 2004, 20 (5), 607-617.
6. McKinlay JB: *The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction*. Int J Impot Res 2000, 12 Suppl 4, 6-11.
7. Ghanem H, Porst H: *Etiology and Risk Factors of Erectile Dysfunction*, in: Porst H, Buvat J and the Standards Committee of the ISSM. *Standard Practice in Sexual Medicine*. Blackwell Publishing, Germany 2005, pp. 49-58.
8. Gomuła A: *Deficyt androgenów a starzenie się mężczyzn*. Urol Pol 2002, 4, 13-22.
9. Łęcki A: *Aspekty stosowania testosteronu u mężczyzn w podeszłym wieku*. Urol Pol 2002, 4, 9-12.

10. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM et al: *International Society of Andrology (ISA), International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM), European Association of Urology (EAU). Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations.* Eur Urol 2005, 48 (1), 1-4.
11. Traish A, Kim N: *The physiological role of androgens in penile erection: regulation of corpus cavernosum structure and function.* J Sex Med. 2005, 2 (6), 759-770.
12. Maggi M, Schulman C, Quinton R et al: *The burden of testosterone deficiency syndrome in adult men: economic and quality-of-life impact.* J Sex Med 2007, 4 (4Pt 1), 1056-1069.
13. Guay A, Jacobson J: *The relationship between testosterone levels, the metabolic syndrome (by two criteria), and insulin resistance in a population of men with organic erectile dysfunction.* J Sex Med 2007, 4 (4 Pt 1), 1046-1055.
14. Morley JE, Kaiser F, Raum WJ et al: *Potentially predictive and manipulable blood serum correlates of aging in the healthy human male: progressive decreases in bioavailable testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and the ratio of insulin-like growth factor 1 to growth hormone.* Proc Natl Acad Sci USA 1997, 8, 94 (14), 7537-7542.
15. Travison TG, Araujo AB, Kupelian V et al: *The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men.* J Clin Endocrinol Metab 2007 92 (2), 549-555.
16. Ahn HS, Park CM, Lee SW: *The clinical relevance of sex hormone levels and sexual activity in the ageing male.* BJU Int 2002, 89 (6), 526-530.
17. Barqawi A, Crawford ED: *Testosterone replacement therapy and the risk of prostate cancer. Is there a link?* Int J Impot Res 2006, 18 (4), 323-328.
18. Morales A, Morley J, Heaton J: *Androgen Deficiency in the Aging Male,* Wien AJ (red), Campbell-Walsh Urology, Philadelphia, Elsevier Science Publisher, V. 2007 pp. 850-862.
19. Carrier S, Brock G, Casey R et al: *Treatment satisfaction with sildenafil in a canadian real-life setting. A 6-month prospective observational study of primary care practices.* J Sex Med 2007, 4 (5), 1414-1421.
20. Wespes E, Amar E, Hatzichristou D: *Erectile Dysfunction.* European Association of Urology Guidelines 2006 Edition, 6-10.

Adres do korespondencji / Correspondence

Barbara Darewicz
Klinika Urologii AM
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a
15-276 Białystok
tel. (085) 742 40 31
urolamb@cksr.ac.bialystok.pl

Liszaj twardzinowy i zanikowy męskich narządów płciowych

Lichen sclerosus of the male genitalia

Igor Michajłowski¹, Marcin Matuszewski², Jerzy Michajłowski², Michał Sobjanek¹, Adam Włodarkiewicz¹, Kazimierz Krajka²

¹Oddział Dermatologii, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku

²Katedra i Klinika Urologii Akademii Medycznej w Gdańsku

Słowa kluczowe/key words

prącie ▶ liszaj twardzinowy ▶ stulejka ▶ obrzezanie ▶ diagnostyka ▶ leczenie penis ▶ lichen sclerosus ▶ phimosis ▶ circumcision ▶ diagnostics ▶ treatment

Streszczenie

Uważa się, że BXO (balanitis xerotica obliterans) jest odpowiednikiem długotrwałych, nieleczonych postaci liszaja twardzinowego i zanikowego, dotyczącym zewnętrznych narządów płciowych u mężczyzn, prowadzącym do marskości żołędzi i napletka. Etiopatogeneza schorzenia pozostaje niewyjaśniona. Wskazuje się na rolę czynników genetycznych, immunologicznych, hormonalnych, infekcyjnych. Zmiany mogą lokalizować się na napletku, żołędzi, w okolicy ujścia lub bezpośrednio w cewce moczowej oraz (rzadziej) na trzonie prącia i mosznie. Skargi pacjentów dotyczą najczęściej trudności w odprowadzeniu napletka i zaburzeń w oddawaniu moczu. Leczenie w początkowej fazie polega na krótkim zastosowaniu miejscowo kortykosteroidów (2-8 tygodni), antybiotyków lub takrolimusu (inhibitora kalcineuryny). W przypadku niepowodzenia lub gdy zmiany dotyczą napletka i powodują stulejkę, postępowaniem z wyboru jest obrzezanie z rozległym wycięciem blaszek napletka, zwłaszcza wewnętrznej. Przy zajęciu żołędzi dla pokrycia wyciętych fragmentów ostatnio coraz częściej stosuje się przeszczepy z błony śluzowej jamy ustnej. Najtrudniejszym zadaniem dla urologów są zmiany obejmujące cewkę moczową. Kalibracja cewki moczowej i meatotomia zwykle nie przynoszą trwałego wyleczenia i czasami istnieje konieczność meato- czy urethroplastyki, najczęściej przeprowadzanych w dwóch etapach. Dlatego leczenie chorych ze zwężeniem cewki moczowej w przebiegu BXO powinno być przeprowadzane w ośrodkach mających odpowiednie doświadczenie w tej dziedzinie.

Summary

Balanitis Xerotica Obliterans (BXO) is currently regarded as a synonym of chronic lichen sclerosus affecting male genital organs, that if untreated may lead to cirrhosis of glans and prepuce. Etiology is still unclear. Immunologic, genetic and infectious factors are taken into consideration. The BXO lesions can be localized on the prepuce, glans, around urethral orifice, inside the urethra or more rarely on the penile shaft or scrotum. Patients complain of difficulties in retracting prepuce or of impaired urine flow. Treatment initially consists of topical corticosteroids, antibiotics or tacrolimus (calcineurin inhibitor). If BXO is causing phimosis, then the most popular management is circumcision with wide excision of preputial layers, especially the inner one. When the glans is invaded, the defect after removing the lesion, is may be covered with for example buccal mucosa often covered with buccal mucosa. The most challenging problem occurs if BXO affects urethra. Calibration is an option, but it very seldom gives a long-lasting effect. So usually meato- or urethro-plasty with two stages is necessary. That is why in authors opinion treatment of BXO should be performed in centers with adequate experience in urethral surgery.

Liszaj twardzinowy i zanikowy (LSA – *lichen sclerosus et atrophicus*) jako chorobę zanikowo-zapalną opisał po raz pierwszy Hallopeau w 1887 roku. Dokładne cechy histopatologiczne zostały opisane przez Darriera (1892 r.). Zmiany w przebiegu LSA występują przeważnie w okolicy anogenitalnej, jednak w 20% przypadków zmiany mogą się umiejscawiać na skórze i błonie śluzowej w innych okolicach ciała (górna część tułowia, proksymalne części kończyn, szyja, barki). Chorobę kilkakrotnie częściej spotyka się u kobiet.

Termin balanitis xerotica obliterans (BXO) podał Stuhmer w 1928 roku, opisując przewlekłe, nawracające zapalno-zanikowe zmiany o nieznaną etiologię, które mogą zajmować żołędź, napletek i cewkę moczową [1]. W piśmiennictwie polskim BXO jako jednostka dermatologiczna po raz pierwszy została opisana przez Pawłowskiego w 1955 roku [2], a urologiczne aspekty

leczenia powikłań w roku 1980 przedstawili Jasiński, Wolski i Banach [3]. Obecnie uważa się, że BXO jest odpowiednikiem długotrwałych, nieleczonych postaci liszaja twardzinowego i zanikowego, dotyczącym zewnętrznych narządów płciowych u mężczyzn, prowadzącym do marskości żołędzi i napletka. Wcześniej uważano, że LSA najczęściej dotyczy mężczyzn po 30. roku życia, a przypadki występowania choroby u chłopców są rzadkie. Jednak w przeprowadzonym ostatnio dziesięcioletnim badaniu prospektywnym, histologiczne zmiany liszaja twardzinowego i zanikowego autorzy stwierdzili u 40% dzieci w wieku od dwóch do szesnastu lat, operowanych z powodu stulejki [4]. Wydaje się więc, że LSA, jako przyczyna stulejki u dzieci, jest znacznie częstsza niż pierwotnie zakładano. Należy podkreślić, iż choroba dotyczy wyłącznie osób nieobrzezanych [5]. Przyczyną rzadkiego rozpoznawania tego schorzenia,



Ryc. 1. Zmiany chorobowe zajmują napletek.

Fig. 1. Involved prepuce.

szczególnie we wczesnej fazie, może być niewysyłanie przez urologów usuniętej podczas zabiegu części napletka do badania histopatologicznego. Dlatego należy przyjąć za regułę wykonanie badania histologicznego usuniętej tkanki oraz wykonanie badań stosowanych do wykrycia infekcji HPV (cytodiagnostyka wymazów z ujścia cewki, badania wirusologiczne DNA HIV) [6].

Etiopatogeneza LSA pozostaje niewyjaśniona. Wymienia się rolę czynników genetycznych z predyspozycją do częstszego występowania LSA u osób z niektórymi antygenami układu HLA [7]. Zdecydowanie udowodniona została rola układu immunologicznego, dzięki częstszemu występowaniu u tych chorych i w ich rodzinach innych schorzeń o podłożu autoimmunologicznym (cukrzyca, bielactwo, choroba Gravesa-Basedowa, tężenie) oraz wykryciu różnego rodzaju autooprzeciwciał [8,9]. Również twardzina ograniczona i liszaj płaski współistniejące z LSA mogą wskazywać na związek patogenetyczny tych jednostek chorobowych [10,11]. Często stwierdza się również zaburzenia hormonalne, mianowicie spadek aktywności 5-alfa reduktazy, prowadzący do wzrostu wolnego testosteronu oraz obniżenia poziomu dihydrotestosteronu [12,13]. Zakłada się ponadto wpływ czynników infekcyjnych, takich jak zakażenia krętkami, atypowymi mikobakteriami lub wirusami HPV. Podejrzewa się także pewien związek z boreliozą, jednak dane te nie są pewne



Ryc. 3. Obecność porcelanowo-białych zanikowych plam we wstępnym okresie choroby.

Fig. 3. Initial lesions which look like porcelain-white atrophic plaques.



Ryc. 2. Równoczesne zajęcie żołędzi i napletka.

Fig. 2. Prepuce and glans penis simultaneously involved.

[14,15]. Miejscowe czynniki (urazy, zaburzenia ukrwienia) mogą również prowadzić do powstania LSA, chociaż patofizjologia tego procesu nadal zostaje niewyjaśniona. R. M. Drut, Gomez, Drut R. i Lojo wykazali obecność DNA wirusów HPV 6, 16, 18 w 70% skrawków parafinowych części napletka u dzieci z BXO po wykonanym obrzezaniu [16].

Bardzo duże znaczenie, ze względu na skutki oraz zupełnie inne postępowanie lecznicze, ma pojawienie się nowotworów złośliwych u pacjentów z długotrwałym BXO. Depasquale, Park i Bracka [17] stwierdzili obecność raka kolczystokomórkowego u 2,3% pacjentów z BXO, zarówno przed, jak i po przeprowadzeniu obrzezania. Prócz tego Micali, Nasca i Innocenzi wykazali zwiększone ryzyko erytroplazji Querata oraz raka brodawkowego u osób z lokalizacją zmian na prąciu [18,19]. Obecność nowotworu u pacjentów po uprzednim chirurgicznym wycięciu zmian związanych z LSA może świadczyć o niezdiagnozowanych ogniskach raka przed zabiegiem. Jako przyczynę powstawania nowotworu rozważa się towarzyszące zakażenie wirusem HPV, zwiększoną ekspresję guzowego białka supresorowego p-53 w zmienionych keratynocytach oraz karcynogenne działanie mastki. R. M. Drut, M. A. Gomez, R. Drut i M. M. Lojo wykazali obecność DNA wirusów HPV 6, 16, 18 w 70% skrawków parafinowych części napletka u dzieci z BXO po wykonanym obrzezaniu [16].



Ryc. 4. Rozwój zlewających się blaszek o wzmożonej spistości w miarę postępu choroby.

Fig. 4. Development of merging, increased density plaques as disease progresses.



Ryc. 5. Liczne teleangiektazje.

Fig. 5. Numerous telangiectasis



Ryc. 6. Stulejka.

Fig. 6. Phimosis.

Zmiany w przebiegu LSA u mężczyzn mogą lokalizować się na napletku (ryc. 1), żołądździ (ryc. 2), w okolicy ujścia lub bezpośrednio w cewce moczowej oraz (rzadziej) na trzonie prącia i mosznie, przy czym wieloogniskowość zmian znacznie utrudnia leczenie. W początkowym okresie zmiany chorobowe najczęściej przedstawiają się jako porcelanowo-białe zanikowe plamy (ryc. 3), przekształcające się w miarę postępu choroby w blaszki o wzmożonej spoistości, które mają tendencję do zlewania się (ryc. 4). Często są obecne również teleangiektazje, rzadziej wybroczyny (ryc. 5). Przy lokalizacji zmian na napletku, zgrubiałą, bliznowato zmienioną napletkę tworzy zrosty z żołądździą i jest trudno odprowadzalny, co sprzyja powstawaniu stulejki (ryc. 6) lub załupka (ryc. 7). Przy zajęciu okolicy przycewkowej stwardnienie ujścia cewki moczowej doprowadza do trudności w oddawaniu moczu. Pod wpływem mikrourazów zmienionej chorobowo okolicy mogą tworzyć się krwotoczne pęcherze, nadżerki oraz owrzodzenia (ryc. 8), jeszcze bardziej ułatwiające powstanie zmian bliznowatych. Pozapalne hiper- i hipopigmentacje są jednak rzadkie i jeżeli występują, mogą być mylone z *melanosis penis*. Skargi pacjentów dotyczą najczęściej trudności w odprowadzaniu napletka oraz zaburzeń w oddawaniu moczu. Świąd, pieczenie i bolesną erekcję spotyka się u znacznie mniejszej liczby pacjentów. Należy podkreślić, iż w około 30%

przypadków pacjenci poza zmianami skórnymi nie zgłaszają żadnych dolegliwości [20].

Obraz histopatologiczny BXO jest identyczny z LSA. Stwierdza się hiperkeratozę, atroficzny naskórek, zaczopowanie ujść mieszków włosowych, zwyrodnienie wodniczkowe warstwy podstawnej naskórka, obrzęknięte, słabo wybarwiający się włókna kolagenowe w obrębie przerosłej warstwy brodawkowatej skóry właściwej, zmniejszenie liczby lub całkowity brak włókien elastycznych, rozszerzenie światła naczyń krwionośnych i limfatycznych, skutkiem czego jest powstanie podnaskórkowych pęcherzy, czasami zawierających krwistą treść. Również, zwłaszcza w zmianach przewlekłych, zwraca uwagę naciek T-limfocytarny w środkowej części skóry właściwej (ryc. 9). Niestalą cechą może być obecność stanu zapalnego małych i średnich naczyń o charakterze *endarteritis obliterans* w środkowej i górnej części skóry właściwej [21,22,23].

Leczenie w początkowej fazie (nieznacznie ograniczone zajęcie skóry napletka bez obecności stulejki lub załupka) często polega na stosowaniu miejscowo kortykosteroidów przez 2-8 tygodni, ewentualnie z dodatkiem ksylokainy dla zmniejszenia objawów miejscowych [24,25,26]. Jednak należy pamiętać, że kortykosteroidy powodują immunosupresję i dlatego przeciwwskazane są u osób z LSA oraz współistniejącym zakażeniem



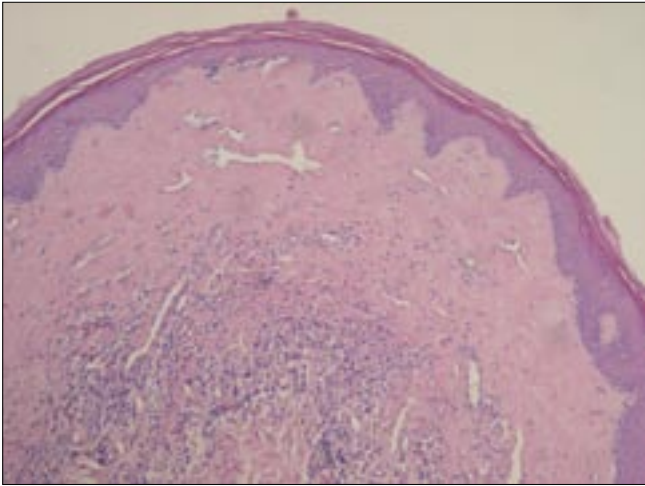
Ryc. 7. Załupka.

Fig. 7. Paraphimosis.



Ryc. 8. Owrzodzenie zlokalizowane na wewnętrznej blaszce napletka.

Fig. 8. Ulceration localized within internal preputial layer.



Ryc. 9. Obraz histopatologiczny LSA.

Fig. 9. Histological view of LSA.

wirusem HPV ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju zmian nowotworowych [24]. Niektórzy autorzy stosują miejscowo sterydy, nawet przy zajęciu ujścia zewnętrznego cewki moczowej, podając środek docewkowo [20]. Jednak jest to leczenie paliatywne i niestety często jest bezskuteczne, a postępujące zmiany, w zależności od lokalizacji, wymagają dalszego postępowania chirurgicznego. Maść testosteronowa z powodzeniem stosowana u kobiet z LSA na narządach płciowych jest rzadko używana u mężczyzn [27] i w literaturze obecnie brak prac oceniających efektywność takiego postępowania. W. Shelley, E. Shelley i C. W. Amurao, zakładając możliwą infekcyjną przyczynę LSA, stosowali długotrwałą kurację penicyliną oraz cefalosporinami. Autorzy obserwowali całkowite zniknięcie zmian u dwóch z sześciu poddanych leczeniu pacjentów i znaczącą poprawę u pozostałych osób [28]. Ostatnio pojawiły się doniesienia o skutecznym miejscowym stosowaniu takrolimusu (inhibitora kalcyneuryny) jeden lub dwa razy dziennie przez kilka miesięcy [29,30].

Powszechnie uważa się, że jeżeli zmiany dotyczą napletka i powodują stulejkę, to postępowaniem z wyboru, prowadzącym w większości przypadków do wyleczenia, jest obrzezanie z rozległym wycięciem blaszek napletka, zwłaszcza wewnętrznej [17,31,32]. Jest to istotne, gdyż ewentualny nawrót zmian chorobowych może wymagać bardziej skomplikowanych zabiegów z użyciem różnego rodzaju przeszczepów skóry. Czasami przy ograniczonych zmianach można zastosować eliminację zmian za pomocą lasera CO₂ [33,34]. Przy zajęciu przez LSA żołądź, dla pokrycia wyciętych fragmentów, ostatnio coraz częściej stosuje się przeszczepy z błony śluzowej jamy ustnej [17,35].

Największym problemem dla urologów jest leczenie zmian obejmujących cewkę moczową. Zwykle jest to ujście zewnętrzne i dołek łódeczkowaty, ale czasami choroba dotyczy dłuższych odcinków cewki przedniej. Ciekawe dane przedstawili Barbagli, Lazzeri i Palminteri, którzy stwierdzili histopatologiczne zmiany charakterystyczne dla LSA u 29% pacjentów poddanych operacji plastycznej cewki moczowej z powodu jej zwężenia [35]. W przypadku zwężenia ograniczonego do ujścia cewki zwykle najpierw próbuje się kalibracji cewki do 16-18 Ch. Niestety, często nie udaje się tym sposobem uniknąć nawrotów. Podobnie zwykła meatotomia nie daje trwałego wyleczenia. W przypadku nawrotów lub bardziej rozległych zmian istnieje konieczność meato- lub uretroplastyki, najczęściej przeprowadzanych

w dwóch etapach. Polegają one na wycięciu zmienionego odcinka cewki i uzupełnieniu ubytku za pomocą wolnego przeszczepu z błony śluzowej jamy ustnej lub przeszczepu siatkowego. W drugim etapie brakujący odcinek odtwarza się, związając pasek wgojonego przeszczepu wokół cewnika tworząc z niego cewkę. Część autorów zaleca użycie uszypułowanego płata skóry prącia, chociaż istnieje pewne niebezpieczeństwo, że może być ona również objęta chorobą. W przypadku krótszych zwężeń z zachowanym światłem cewki niektórzy proponują zastosowanie metod jednoetapowych. Polegają one na nacięciu miejsca zwężenia i uzupełnieniu brakującego fragmentu obwodu cewki łąką ze skóry lub błoną śluzową pobraną z jamy ustnej. Jednak przy dłuższej obserwacji częstość nawrotów przy tych zabiegach sięga nawet 100% [36,37,38]. Postępowanie w przypadku zwężenia cewki w przebiegu LSA jest niezwykle trudnym wyzwaniem chirurgicznym dla urologa. Leczenie powinno być prowadzone w ośrodkach z odpowiednim doświadczeniem w tej dziedzinie, zwłaszcza gdy dotyczy młodych mężczyzn, przywiązujących dużą wagę do efektu kosmetycznego i sprawności seksualnej. Niepowodzenie może doprowadzić do znacznego obniżenia jakości życia. W piśmiennictwie można znaleźć opisy zaawansowanej postaci choroby prowadzącej do całkowitego zniekształcenia prącia, tzw. burried penis, w którym zalecanym postępowaniem jest jedynie uretostomia wytworzona na kroczu [37,38].

Piśmiennictwo/References

1. Stuhmer A: *Balanitis xerotica obliterans (post operationem) and ihre Beziehungen zur „Kraurosis glandis et praepuili penis“*. Arch Dermatol Syphil 1928, 156, 613-623.
2. Pawłowski S: *W sprawie balanopostitis atrophicans chr./typ spontaneus Delblanco*. Przegl Derm Wener 1955, 5, 197-203.
3. Jasiński Z, Wolski Z, Banach S: *Operacje wytwórcze cewki moczowej w balanitis xerotica obliterans*. Urol Pol 1980, 33, 211-213.
4. Kiss A, Kiraly L, Kutasy B, Merksz M: *High incidence of balanitis xerotica obliterans in boys with phimosis: prospective 10-year study*. Pediatr Dermatol 2005, 22 (4), 305-308.
5. Ledwig PA, Weigland DA: *Late circumcision and lichen sclerosus et atrophicus of the penis*. J Am Acad Dermatol 1989, 20 (21), 211-214.
6. Walczak L, Dutkiewicz S, Nowakowski R i wsp: *Diagnostyka i leczenie łagodnych i złośliwych zmian na prąciu związanych z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (HIV) u mężczyzn*. Pamiętnik XXVI Sympozjum Sekcji Urologów Wojskowych PTU, Bełchatów, 21-23 września 2006 r., 74-77.
7. Purcell KG, Spencer LV, Symptom PM: *HLA antigens in lichen sclerosus et atrophicus*. Arch Dermatol 1990, 126, 1043-1045.
8. Lipscombe TK, Wayte J, Wojnarowska F et al: *A study of clinical end aetiological factors and possible association of lichen sclerosus in males*. Australasian J Dermatol 1997, 38, 132-136.
9. Meyrick Thomas RH, Ridley CM, McGibbon DH, Black MM: *Lichen sclerosus et atrophicus and autoimmunity-a study of 350 women*. Br J Dermatol 1988, 118 (1), 41-46.
10. Wallance HJ: *Lichen sclerosus et atrophicus*. Trans St John's Hospital Dermatol Soc 1969, 57 (1), 9-30.
11. Lessani T, Gallego H, Lynch PJ: *Lichen planus and lichen sclerosus overlap*. Cutis 1998, 61, 103-104.
12. Kozłowska A, Błaszczak M, Jabłońska S: *Przynależność klasyfikacyjna liszaja zanikowego i twardzinowego*. Przegl Dermatol 1995, 82, 424-433.
13. Clifton MM, Garner IB, Kohler S, Smoller BR: *Immunohistochemical evaluation of androgen receptors in genital and extragenital lichen sclerosus*:

- evidence for loss of androgen receptors in lesional epidermis. *J Am Acad Dermatol* 1999, 41 (1), 43-46.
14. Ross SA, Sanchez IL, Taboas IO: *Spirochetal forms in the dermal lesions of morphea and lichen sclerosus atrophicus*. *Am J Dermatopathol* 1990, 12, 357-362.
 15. Fujiwara H, Fujiwara K, Hashimoto K: *Detection of Borelia Burgdorferi DNA (B. Garnii or B. Afzelii) in morphea and lichen sclerosus et atrophicus tissues of German and Japanese but not of US patients*. *Arch Dermatol* 1997, 133, 41-44.
 16. Drut RM, Gomez MA, Drut R, Lojo MM: *Human papillomavirus is present in some cases of childhood penile lichen sclerosus: an in situ hybridization and SP-PCR study*. *Pediatr Dermatol* 1998, 15 (2), 85-90.
 17. Depasquale I, Park AJ, Bracka A: *The treatment of balanitis xerotica obliterans*. *BJU Int* 2000, 86 (4), 459-465.
 18. Micali G, Nasca MR, Innocenzi D: *Lichen sclerosus of the glans is significantly associated with penile carcinoma*. *Sex Transm Infect* 2001, 77 (3), 226.
 19. Nasca MR, Panetta C, Micali G, Innocenzi D: *Microinvasive squamous cell carcinoma arising on lichen sclerosus of the penis*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003, 17 (3), 337-339.
 20. Riddell L, Edwards A, Sherrard J: *Clinical features of lichen sclerosus in men attending a department of genitourinary medicine*. *Sex Transm Infect* 2000, 76 (4), 311-313.
 21. Laymon CW, Freeman C: *Relationship of balanitis xerotica obliterans to lichen sclerosus et atrophicus*. *Arch Dermatol Syphyl* 1950, 63, 310-313.
 22. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: *Lichen sclerosus et atrophicus*, in Braun-Falco O, Wolff HH (ed): *Dermatology*. Berlin, Spribger, 2000, pp 783-785.
 23. Rowell NR, Goodfield MJD: *The 'Connective tissue diseases'*, in Champion RH (ed): *Textbook of Dermatology*. Rook, Wilkinson, Ebling, 1998.
 24. Meffert JJ, Davis BM, Grimwood RE: *Lichen sclerosus*. *J Am Acad Dermatol* 1995, 32 (3), 393-416.
 25. Wright JE: *The treatment of childhood phimosis with topical steroid*. *Australian NZ J Surg* 1994, 64, 327-328.
 26. Dahlman-Ghozlan K, Hedblad MA, von Krogh G: *Penile lichen sclerosus et atrophicus treated with clobetasol dipropionate 0.05% cream: a retrospective clinical and histopathological study*. *J Am Acad Dermatol* 1999, 40 (3), 451-457.
 27. Pasieczny TA: *The treatment of balanitis xerotica obliterans with testosterone propionate ointment*. *Acta Dermatovenerologica* 1977, 57, 275-277.
 28. Shelley WB, Shelley ED, Amurao CW: *Treatment of lichen sclerosus with antibiotics*. *Int J Dermatol* 2006, 45 (9), 1104-1106.
 29. Pandher BS, Rustin MH, Kaisary AV: *Treatment of balanitis xerotica obliterans with topical tacrolimus*. *J Urol* 2003, 170 (3), 923.
 30. Hengge UR, Krause W, Hofmann H et al: *Multicentre, phase II trial on the safety and efficacy of topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosus*. *Br J Dermatol* 2006, 155 (5), 1021-1028.
 31. Das S, Tunuguntla HS: *Balanitis xerotica obliterans – a review*. *World J Urol* 2000, 18 (6), 382-387.
 32. Długosz M: *Liszaj twardzinowy i zanikowy jako najczęstsza przyczyna nabytej stulejki*. *Urol Pol* 2002, 3, 68-70.
 33. Ratz JL: *Carbon dioxide laser treatment of balanitis xerotica obliterans*. *J Am Acad Dermatol* 1984, 10 (5 Pt 2), 925-928.
 34. Windahl T: *Is carbon dioxide laser treatment of lichen sclerosus effective in the long run?* *Scand J Urol Nephrol* 2006, 40 (3), 208-211.
 35. Barbagli G, Lazzeri M, Palminteri E: *Lichen sclerosus [sic] of male genitalia involving interior urethra*. *Lancet* 1999, 354 (9176), 429.
 36. Barbagli G, Palminteri E, Balo S et al: *Lichen sclerosus of the male genitalia and urethral stricture diseases*. *Urol Int* 2004, 73 (1), 1-5.
 37. Secrest CL: *Staged urethroplasty: indications and techniques*. *Urol Clin North Am* 2002, 29 (2), 467-475.
 38. Dubey D, Sehgal A, Srivastava A et al: *Buccal mucosal urethroplasty for balanitis xerotica obliterans related urethral strictures: the outcome of 1 and 2-stage techniques*. *J Urol* 2005, 173 (2), 463-466.

Adres do korespondencji/Correspondence

Igor Michajłowski
Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii AM
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk
tel. 0 513 35 00 82
igor.mich@amg.gda.pl

Odptyw pęcherzowo-moczowodowy – choroba czy objaw? Vesico-ureteral reflux – a disease or sign?

Małgorzata Baka-Ostrowska

Klinika Urologii Dziecięcej Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Słowa kluczowe/key words

pęcherz moczowy ► moczowód ► odptyw pęcherzowo-moczowodowy ► przeszkoda podpęcherzowa
► zaburzenia mikcji
urinary bladder ► ureter ► vesico-ureteral reflux ► subvesical obstruction ► voiding disturbances

Streszczenie

Wstęp. Odptyw pęcherzowo-moczowodowy traktowany jest często jako następstwo patologii połączenia moczowodowo-pęcherzowego, a leczenie ogranicza się do korekcyjnej anatomicznej tego połączenia (operacje antyrefluksowe, ostrzykiwanie ujść moczowodowych). Czy takie stanowisko jest słuszne?

Cel pracy. Określenie charakteru zjawiska cofania się moczu z pęcherza do moczowodu i przyjęcie odpowiedniego sposobu postępowania terapeutycznego.

Materiał i metoda. Dokonano przeglądu piśmiennictwa w poszukiwaniu odpowiedzi na pytanie: czy odptyw pęcherzowo-moczowodowy jest chorobą, czy też jest on objawem patologii, której usunięcie spowoduje ustąpienie odptywu? Przedstawiono dawne i najnowsze poglądy na temat patofizjologii odptywów pęcherzowo-moczowodowych i leczenia.

Wnioski. Odptyw pęcherzowo-moczowodowy jest objawem, a nie chorobą. Najczęściej przyczyną odptywów są zaburzenia czynności pęcherza, wynikające z obecności przeszkody podpęcherzowej. Przeszkoda może mieć charakter czynnościowy lub anatomiczny. Podstawą leczenia powinno być zlikwidowanie przeszkody i zapewnienie prawidłowych warunków urodynamicznych.

Summary

Introduction. Vesico-ureteral reflux is commonly understood as a consequence of uretero-vesical junction pathology and treated according to this policy with antireflux procedure or endoscopic injections. Is it really a good option?

The aim of the study. To define the character of pathology and to choose the best therapeutic option.

Material and method. Review of the literature was done to answer the question: if vesico-ureteral reflux is a pathology itself or is it a sign of pathology, which should be treated according to the cause. The old, classic and new opinions were evaluated.

Results. It is obvious now, that vesico-ureteral reflux is a sign of many different pathologies. The most common are bladder function disturbances due to functional or anatomical subvesical obstruction.

Conclusions. Vesico-ureteral reflux is a sign of pathology but not a pathology itself. The treatment should drive the bladder function improvement and spontaneous resolution of reflux will most likely come.

Wprowadzenie

Odptyw pęcherzowo-moczowodowy (*refluxus vesico-ureteralis*), to cofanie się moczu z pęcherza do moczowodu. Definicją ta określa odptyw wsteczny jako zjawisko. Występuje ono u 1-2% populacji zdrowych dzieci. Jest przyczyną wodonercza płodowego w 30% przypadków. Stwierdza się go u 40% dzieci z zakażeniami układu moczowego bez gorączki i aż u 70% dzieci z zakażeniami układu moczowego z towarzyszącą gorączką. Patologii tej należy się spodziewać u 1/3 rodzeństwa oraz u 1/2 potomstwa osoby z odptywem wstecznym [1]. Ze względu na zasięg tego zjawiska, określenie jego charakteru i sposobu postępowania terapeutycznego wydaje się fundamentalne [2,3].

Cel pracy

Określenie charakteru zjawiska cofania się moczu z pęcherza do moczowodu i przyjęcie odpowiedniego sposobu postępowania terapeutycznego.

Materiał i metody

Dokonano przeglądu piśmiennictwa w poszukiwaniu odpowiedzi na pytanie: czy odptyw pęcherzowo-moczowodowy jest chorobą, czy też jest on objawem patologii, której wyleczenie spowoduje ustąpienie odptywu?

Istnieje zależność między występowaniem odptywu pęcherzowo-moczowodowego a płcią i wiekiem dziecka [4,5]. W grupie noworodków i niemowląt przeważają chłopcy, podczas gdy dziewczynki stanowią około 80% dzieci starszych. Także stopień refluksów jest znacznie wyższy u noworodków i niemowląt płci męskiej [6]. Wy tłumaczeniem tego zjawiska jest czynność, a właściwie zaburzenia czynności pęcherza, jakie zaobserwowano dzięki rozwojowi badań urodynamicznych. Stwierdzono, że wśród chłopców w pierwszym roku życia znacznie częściej występuje nadreaktywność wypieracza z wysokim ciśnieniem mikcyjnym i obniżoną pojemnością pęcherza [7].

Analizując wiek pacjentów z odptywami pęcherzowo-moczowodowymi, nietrudno zauważyć, że odsetek przy-

padków maleje wraz ze wzrostem wieku [8], co ilustruje tabela I.

Zestawienie to świadczy o samoistnym ustępowaniu odpływów wstecznych. Z danych opublikowanych przez grupę International Reflux Study in Children wynika, że 80% odpływów I⁰-III⁰ oraz 40% odpływów IV⁰-V⁰ ustępuje samoistnie [9]. Schwab [10] podaje, że 13% odpływów I⁰-III⁰ ustępuje samoistnie w ciągu roku, przez pierwsze pięć lat i 3,5% w ciągu następnych lat obserwacji, natomiast 5% odpływów IV⁰ i V⁰ ustępuje rocznie.

Sjöström [11] zwraca uwagę na różnice w samoistnym ustępowaniu odpływów u niemowląt w zależności od płci i podaje, że w przypadku odpływów niskiego stopnia nie ma różnic w grupie dziewczynek i chłopców, podczas gdy w przypadku odpływów IV⁰ i V⁰ znacznie częściej obserwuje się ich ustępowanie u chłopców. Samoistne ustępowanie refluksów tłumaczono dawniej wydłużaniem się kanału podśluzówkowego wraz ze wzrostem dziecka. Obecnie uważa się, że odpowiedzialne za to jest dojrzewanie układu nerwowego. W świetle prac Paquin [12] i Tanagho [13] oczywiste było, że budowa mechanizmu zastawkowego, a szczególnie długość odcinka podśluzówkowego moczowodu, decyduje o wystąpieniu refluksu. Uważano, że dopiero stosunek długości kanału podśluzówkowego do średnicy moczowodu wynoszący 5:1 zapobiega cofaniu się moczu z pęcherza do moczowodu. Doświadczenie nabyte przy wykonywaniu operacji antyrefluksowych przeczyło tej tezie, a z opublikowanej w 2003 roku pracy Oswalda [14] wynika jasno, że stosunek ten może być znacznie mniejszy. Wykonując pomiary obwodowych odcinków moczowodów u płodów, stwierdził on, że do 18. tygodnia życia płodowego nie ma w ogóle kanału podśluzówkowego, a u dojrzałego płodu (39. tydzień ciąży) stosunek długości kanału podśluzówkowego do średnicy moczowodu wynosi 2,23:1, co w większości przypadków zapobiega cofaniu się moczu. Skoro budowa mechanizmu zastawkowego nie spełnia tak istotnej roli, jaką jej przypisywano, co w takim razie jest odpowiedzialne za patomechanizm odpływu wstecznego?

W 1998 roku Shafik [15] przedstawił wyniki pomiarów ciśnień śródmoczowodowych, z których wynikało, że ciśnienie otwarcia moczowodu wynosi około 30 cm H₂O. Jeżeli porówna się je z ciśnieniem śródpęcherzowym w fazie wypełniania, które wynosi około 10 cm H₂O, oraz z ciśnieniem w fazie mikcji wynoszącym około 40 cm H₂O, to wniosek jest oczywisty: połączenie moczowodowo-pęcherzowe stanowi granicę między stosunkowo niskim ciśnieniem panującym w górnych drogach moczowych, a zmiennym ciśnieniem śródpęcherzowym.

Mechanizm antyrefluksowy nie jest biernym mechanizmem zastawkowym, wynikającym z budowy połączenia moczowodowo-pęcherzowego, ale stanowi aktywnie pracujący układ, którego wydolność zależy od ciśnień panujących w pęcherzu.

Wysokie ciśnienie mikcyjne jest przyczyną blisko 90% wszystkich refluksów i jest następstwem obecności przeszkody podpęcherzowej, która może mieć charakter anatomiczny lub czynnościowy [16]. Przeszkodę anatomiczną stanowią głównie zastawki cewki tylnej oraz wrodzone lub nabyte zwężenia cewki moczowej, ale może to być również ureterocele zamykające światło cewki albo stulejka [17,18,19,20]. Czynnościowa przeszkoda podpęcherzowa jest wyrazem nieprawidłowej relaksacji zwieraczy. Występuje ona w nadczynności wypieracza, dyskoordynacji wypieracz-zwieracz lub wzmożonym napięciu zwieracza, wynikającym z braku relaksacji przepony miedniczej [21,22].

Tab. I. Zależność między wiekiem a występowaniem odpływów pęcherzowo-moczowodowych.

Table I. Association between age and vesico-ureteral reflux incidence.

Wiek (lata)	Występowanie (%)
< 1	70
1 – 5	25
5 – 14	15
dorośli	5

Następstwem obecności przeszkody podpęcherzowej, anatomicznej lub czynnościowej, są zaburzenia mikcji. Rodzaje zaburzeń mogą być różne, ale zwykle prowadzą do zalegania moczu po mikcji [22]. Zalegający w pęcherzu moczu usposabia do rozwoju zakażeń i prawdopodobnie dlatego uważano dawniej, że to zakażenia są odpowiedzialne za występowanie odpływów wstecznych. Zwrócenie uwagi na warunki urodynamiczne towarzyszące odpływowi stało się podstawą do zmiany poglądów na tę zależność przyczynowo-skutkową [7,15,16,21,23,24]. Naseer [25] w oparciu o analizę 1690 przypadków zakażeń układu moczowego udowodnił, że to nie sama obecność zakażenia decyduje o wystąpieniu refluksów, ale towarzyszące jej zaburzenia mikcji. To one, powodując wzrost ciśnienia śródpęcherzowego, są odpowiedzialne za cofanie się moczu z pęcherza do moczowodu, natomiast od obecności lub braku zakażenia zależy powstawanie lub brak zmian bliznowatych w nerkach. Większość autorów podkreśla ścisły związek między zaburzeniami mikcji, a odpływami i zakażeniami, które powodują powstawanie blizn korowych w nerkach [2,3,10,11,16,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34].

Yeung [31] wyraźnie podkreśla, że ustępowanie odpływów koreluje z obecnością lub brakiem zaburzeń czynności pęcherza. Silva [30] posuwa się dalej i na podstawie analizy 506 przypadków wysuwa wniosek, że leczenie odpływów powinno się ograniczać do leczenia zaburzeń mikcji i zapobiegania zakażeniom układu moczowego.

W świetle obecnej wiedzy można stwierdzić, że odpływy pęcherzowo-moczowodowe nie są chorobą samą w sobie, ale objawem, po pierwsze: zaburzeń czynnościowych pęcherza, po wtóre: anatomicznej przeszkody podpęcherzowej, a tylko w nielicznych przypadkach – patologii połączenia moczowodowo-pęcherzowego.

Postępowanie terapeutyczne musi zatem uwzględniać przyczynę cofania się moczu z pęcherza do moczowodu i zmierzać przede wszystkim do jej wyeliminowania, a nie skupiać się na leczeniu odpływów jako takich. Podstawą leczenia powinno być zapewnienie prawidłowych warunków urodynamicznych. Należy zwrócić uwagę na odpowiednio częste oddawanie moczu i właściwą podaż płynów oraz przeciwdziałać zaparciom [2,35,36].

Istotne jest całkowite opróżnianie pęcherza, przy zachowaniu niskiego ciśnienia śródpęcherzowego, a więc wyeliminowanie przeszkody podpęcherzowej, którą stanowić może przerosnięta szyja pęcherza, zastawki cewki tylnej, zwężenie cewki itp. Interpretacja pomiaru zalegania moczu w pęcherzu po mikcji powinna być rozważna i uwzględniać możliwość całkowitego opróżniania pęcherza dzięki generowaniu wysokiego ciśnienia, które pokonuje przeszkodę. Jednocześnie należy pamiętać o możliwości „ucieczki ciśnienia” do refluksującego moczowo-

du. Bardzo przydatne jest badanie wideourodynamiczne, które pokazuje zależność pomiędzy ciśnieniem śródpęcherzowym a momentem pojawienia się odptywu wstecznego [7,21].

Operacji antyrefleksyjnych nie powinno się wykonywać u niemowląt w pierwszym roku życia, u których niedojrzałość układu nerwowego leży u podstaw „fizjologicznych” zaburzeń czynności pęcherza [10,16]. To zaburzenia czynności pęcherza są najczęstszą przyczyną powikłań obserwowanych po przeszczepieniu moczowodów u tych dzieci [37]. Z obserwacji autora wynika, że okres fizjologicznych zaburzeń przedłuża się często nawet do końca drugiego roku życia. Chorzy z refluksami niskiego stopnia (I⁰-III⁰) powinni być w tym okresie leczenia wyłącznie zachowawczo. Natomiast w przypadku masywnych odptywów (IV⁰,V⁰) należy wytworzyć przetokę pęcherzowo-skrórną (*vesicostomia*), szczególnie jeśli odptywom towarzyszy stan septyczny lub obniżenie wydolności nerek [38]. Przetokę powinno się utrzymywać co najmniej rok, a niekiedy można ją zachować nawet na kilka lat. U wielu dzieci odptywy ustępują i przeszczepianie moczowodów nie jest później konieczne [10,11,34,39]. W przypadku utrzymujących się odptywów niemal zawsze stwierdza się obniżenie ich stopnia. Przed zamknięciem przetoki z jednoczasową operacją antyrefleksową należy wykonać badanie urodynamiczne, aby upewnić się, że pęcherz funkcjonuje prawidłowo.

Wnioski

1. Odptyw pęcherzowo-moczowodowy jest objawem, a nie chorobą.

2. Mechanizm antyrefleksowy nie jest biernym mechanizmem zastawkowym, wynikającym z budowy połączenia moczowodowo-pęcherzowego, ale stanowi aktywnie pracujący układ, którego wydolność zależy od wysokości ciśnienia śródpęcherzowego.

3. Najczęściej przyczyną odptywów są zaburzenia czynności pęcherza, wynikające z obecności przeszkody podpęcherzowej anatomicznej lub czynnościowej.

4. Podstawą leczenia odptywów pęcherzowo-moczowodowych powinno być zlikwidowanie przeszkody i zapewnienie prawidłowych warunków urodynamicznych.

Piśmiennictwo/References

- Connolly LP, Treves ST, Connolly SA et al: *Vesicoureteral reflux in children: Incidence and severity in siblings*. J Urol 1997, 157, 2287.
- Mattoo TK: *A changing scenario in our understanding of vesicoureteral reflux in children*. Indian Pediatr 2006, 43 (2): 111-115.
- O'Donnell B: *Reflections on reflux*. J Urol 2004, 172 (4 Pt 2), 1635-1636.
- Silva JM, Diniz JS, Lima EM, et al: *Predictive factors of resolution of primary vesico-ureteric reflux: a multivariate analysis*. BJU Int 2006, 97 (5), 1063-1068.
- Chand DH, Rhoades T, Poe SA, et al: *Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis*. J Urol 2003, 170, 1548-1550.
- Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK et al: *The characteristics of primary vesico-ureteral reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis*. B J Urol 1997, 80, 319.
- Sillen U, Bachelard M, Hansson S et al: *Video-cystometric recording of dilating reflux in infancy*. J Urol 1996, 155, 1711.
- Baker R, Maxted W, Maylath J et al: *Relation of age, sex and infection of reflux: Data indicating high spontaneous cure rate in pediatric patients*. J Urol 1966, 95, 27.
- Smellie J, Jodal U, Lax H et al: *Outcome at 10 years of severe vesicoureteric reflux managed medically: Report of the International Reflux Study in Children*. J Pediatr 2001, 139, 656-663.
- Schwab CW Jr, Wu HY, Snyder HM et al: *Spontaneous resolution of vesicoureteral reflux: a 15-year perspective*. J Urol 2002, 168, 2594.
- Sjöström S, Sillén U, Bachelard M et al: *Spontaneous resolution of high grade infantile vesicoureteral reflux*. J Urol 2004, 172 (2), 694-698.
- Paquin AJ: *Ureterovesical anastomosis: The description and evaluation of a technique*. J Urol 1959, 82, 573.
- Tanagho EA, Pugh RC: *The anatomy and function of ureterovesical junction*. Br J Urol 1963, 35, 151.
- Oswald J: *Longitudinal and thickness measurement of the normal distal and intravesical ureter in human fetuses*. J Urol 2003, 169, 1501.
- Shafik A: *Ureteric profilometry: A study of the ureteric pressure profile in normal and pathologic ureter*. Scan J Urol Nephrol 1998, 32, 14.
- Chandra M, Maddix H: *Urodynamic dysfunction in infants with vesicoureteral reflux*. J Pediatr 2000, 136, 673.
- Sugimoto M, Kakehi Y, Yamashita M et al: *Ten cases of congenital urethral stricture in childhood with enuresis*. Int J Urol 2005, 12 (6), 558-562.
- Priti K, Rao KL, Menon P, et al: *Posterior urethral valves: incidence and progress of vesicoureteric reflux after primary fulguration*. Pediatr Surg Int 2004, 20 (2), 136-139.
- Tröbs RB, Nounla J, Faber R et al: *Congenital urethral cysts in boys with vesicoureteric reflux*. Int Urol Nephrol 2003, 35 (1), 41-45.
- Hiraoka M, Tsukahara H, Ohshima Y, Mayumi M: *Meatus tightly covered by the prepuce is associated with urinary infections*. Pediatr Int 2002, 44 (6), 658-662.
- Podesta ML, Castera R, Ruarte AC: *Videourodynamic findings in young infants with severe primary reflux*. J Urol 2004, 171, 829-833.
- Herndon CD, DeCambre M, McKenna PH: *Changing concepts concerning the management of vesico-ureteral reflux*. J Urol 2001, 166 (4), 1439-1443.
- Koff SA: *Relationship between dysfunctional voiding and reflux*. J Urol 1992, 148, 1703.
- Papachristou F, Printza N, Doumas A et al: *Urinary bladder volume and pressure at reflux as prognostic factors of vesicoureteral reflux outcome*. Pediatr Radiol 2004, 34 (7), 556-559.
- Naseer SR, Steinhardt GF: *New renal scars in children with urinary tract infections, vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective evaluation*. J Urol 1997, 158, 566.
- Greenfield SP, Wan J: *The relationship between dysfunctional voiding and congenital vesicoureteral reflux*. Curr Opin Urol 2000, 10, 607.
- Marra G, Oppezzo C, Ardissino G: *Severe vesicoureteral reflux and chronic renal failure: a condition peculiar to male gender? Data from the Italkid Project*. J Pediatr 2004, 144 (5), 677-681.
- Soygur T, Arıkan N, Yesilli C: *Relationship among pediatric voiding dysfunction and vesicoureteral reflux and renal scars*. Urology 1999, 54 (5), 905-908.
- Sillen U: *Bladder dysfunction in children with vesico-ureteric reflux*. Acta Paediatr Suppl 1999, 88 (431), 40-47.
- Silva JM, Oliveira EA, Diniz JS et al: *Gender and vesico-ureteral reflux: a multivariate analysis*. Pediatr Nephrol 2006, 21 (4), 510-516.
- Yeung CK, Sreedhar B, Sihoe JD, et al: *Renal and bladder functional status at diagnosis as predictive factors for the outcome of primary vesicoureteral reflux in children*. J Urol 2006, 176 (3), 1152-1156.
- Homayoon K, Chen JJ, Cummings JM et al: *Voiding dysfunction: outcome in infants with congenital vesicoureteral reflux*. Urology 2005, 66 (5), 1091-1094.

33. Chen JJ, Mao W, Homayoon K et al: *A multivariate analysis of dysfunctional elimination syndrome, and its relationships with gender, urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children.* J Urol 2004, 171 (5), 1907-1910.
34. Upadhyay J, McLorie GA, Bolduc S et al: *Natural history of neonatal reflux associated with prenatal hydronephrosis: long-term results of a prospective study.* J Urol 2003, 169 (5), 1837-1841.
35. Kasirga E, Akil I, Yilmaz O et al: *Evaluation of voiding dysfunctions in children with chronic functional constipation.* Turk J Pediatr 2006, 48 (4), 340-343.
36. Chase JW, Homsy Y, Siggaard C et al: *Functional constipation in children.* J Urol 2004, 171 (6 Pt 2), 2641-2643.
37. Yucel S, Baskin LS: *Neuroanatomy of the ureterovesical junction: clinical implications.* J Urol 2003, 170 (3), 945-948.
38. Mattioli G, Buffa P, Torre M et al: *Urinary diversion in infants with primary high-grade vesicoureteric reflux, urinary sepsis and renal function impairment.* Urol Int 2003, 71 (3), 275-279.
39. Schwab CW, Wu HY, Selman H et al: *Spontaneous resolution of vesicoureteral reflux: a 15-year perspective.* J Urol 2002, 168 (6), 2594-2599.

Adres do korespondencji/Correspondence

Małgorzata Baka-Ostrowska
Klinika Urologii Dziecięcej IP-CZD
Al. Dzieci Polskich 20
04-730 Warszawa
tel. (022) 815 13 50
urologia@czd.waw.pl

Testosteron a rak stercza

Testosterone and prostate cancer

Monika Bonczyk, Romuald Zdrojowy, Dominika Makota, Anna Kołodziej

Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Słowa kluczowe/key words

stercz ► testosteron ► rak stercza
 prostata ► testosterone ► prostate cancer

Streszczenie

Wstęp i cel pracy. Zależność między stężeniem androgenów i rakiem stercza (rs) jest dobrze znana. Z wyższym stężeniem testosteronu (t) w surowicy, jak również z jego substytucją wiążą się obawy o zwiększenie ryzyka rozwoju rs. Celem pracy jest przedstawienie historycznych i współczesnych wyników badań dotyczących stwierdzenia, że t powoduje rs.

Materiał i metody. Przegląd i analiza piśmiennictwa dotyczącego związku t z rs.

Wyniki. Ponad 60 lat temu Huggins i Hodges ogłosili, że obniżenie poziomu t poprzez kastrację powoduje regresję choroby u pacjentów z przerzutowym rs. Wyszuli oni również hipotezę, że przyjmowanie egzogenego t powoduje progresję rs. Podaż egzogenego t nie była polecana u pacjentów chorujących na rs. Współczesne badania nie wykazały wyższych stężeń t w grupie z rs w porównaniu z resztą populacji. Co więcej, niskie stężenie t u pacjentów z rs, wiązało się z gorszym rokowaniem. Istnieją nawet pojedyncze doniesienia o korzystnym wpływie substytucji t na przebieg rs. Regresja przerzutowego rs spowodowana obniżeniem stężenia t, a jednocześnie brak wpływu wysokich wartości t na progresję rs, tłumaczy koncepcja saturacji. Maksymalna stymulacja rozwoju rs jest osiągana już przy fizjologicznych stężeniach t.

Wnioski. Nie istnieją przekonujące dowody naukowe potwierdzające hipotezę, że t powoduje rozwój rs. W celu ostatecznego ustalenia roli t w patogenezie rs konieczne są jednak dalsze badania.

Summary

Introduction and the aim of the study. An interaction between androgens and prostate cancer (pCa) is well recognised. The greatest concern associated with higher testosterone (t) levels and its substitution is the possibility of an increased risk of pCa. The aim of the study is to present historical and current evidences for the belief that t causes pCa growth.

Material and methods. Review of historical and more recent studies investigating the relationship of t and pCa.

Results. More than 60 years ago Huggins and Hodges reported, that the reduction in t level by castration caused the regress of metastatic pCa. Similarly, they concluded that the administration of exogenous t caused pCa growth. On the basis of this single report, t substitution was not recommended in patients with pCa. More recent studies didn't confirm higher t levels in men with pCa comparing to the population group. Low t levels in patients with pCa are even related with poorer prognosis. Furthermore, there are a few reports about decreased pCa risk in men undergoing t substitution therapy.

The regress of metastatic pCa caused by the reduction in t and no influence of high t levels on the progress of pCa at the same time is explained by a saturation model. The maximal stimulation of pCa is reached at physiological levels of t.

Conclusion. There is no compelling evidence that t causes pCa to grow. Further investigations are necessary to establish the role of t in the pathogenesis of pCa.

Wprowadzenie

Mimo licznych badań, rola testosteronu (t) w patofizjologii raka stercza (rs) pozostaje niejasna. Problem wpływu zarówno endo- jak i egzogenego t na powstawanie i rozwój rs jest szczególnie ważny podczas podejmowania decyzji o wdrożeniu hormonoterapii u pacjentów z LOH (late onset hypogonadism). Terapia substytucyjna u tych pacjentów przynosi korzyści w postaci poprawy konstytucji mięśniowej, gęstości kości, wzrostu libido, poprawy nastroju i czynności poznawczych [1,2].

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie faktów oraz fałszywych przekonań dotyczących wpływu t na patogenezę rs nagromadzonych podczas 47 lat od ogłoszenia pracy Hugginsa i Hodgesa dotyczącej tego zagadnienia.

Wiadomo, że endogeny t jest głównym regulatorem wzrostu i funkcjonowania stercza. Jego obecność warunkuje prawi-

idłowy rozwój gruczołu. Między 10. a 20. rokiem życia, podczas okresu znacznego wzrostu stężenia t, dochodzi do rozwoju prostaty. T oraz inne hormony płciowe wpływają stymulująco lub hamująco na proliferację komórek stercza (ryc. 1). Za wzrost stężenia poziomu t we krwi odpowiedzialna jest oś podwzgórze – przysadka – jądra/nadnercza, podlegająca mechanizmowi ujemnego sprzężenia zwrotnego. W komórkach prostaty t redukowany jest pod wpływem 5-alfa-reduktazy do DHT (dihydrotestosteronu). Ten z kolei wiąże się z receptorami androgenowymi regulując proliferację komórek prostaty lub podlegając alternatywnym szlakom przemian (ryc. 1). Obecność DHT i receptorów wiążących androgeny, może bezpośrednio stymulować ekspresję specyficznych dla różnicowania prostaty markerów, takich jak PSA i andromedyny. Te ostatnie stymulują proliferację tzw. komórek TA (transit amplifying), zwiększających pulę komórek potomnych [3].

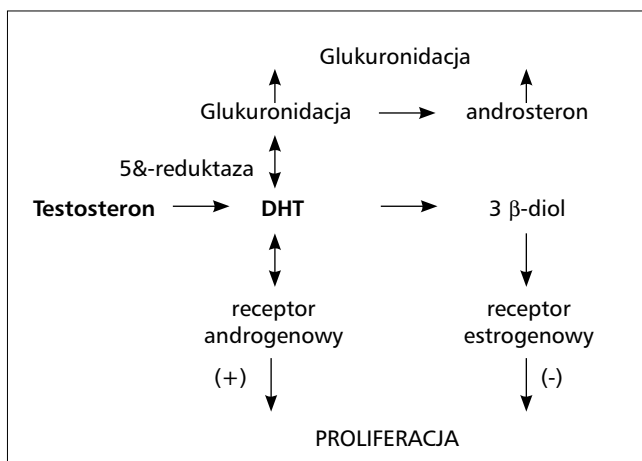
Ciągle jeszcze badana jest rola t i DHT jako induktorów nowotworów stercza oraz funkcja DHT w kontroli zmian neoplazmatycznych. Według doniesień Nishiyama i wsp. stężenie DHT w komórkach stercza nie koreluje z poziomem t w osoczu. Mimo ablacji androgenowej poziom DHT pozostaje po terapii na poziomie 25% stężenia wyjściowego. Dowodzi to roli konwersji hormonów nadnerczy w ustaleniu wewnątrzsterczowego stężenia DHT [4,5].

Rak stercza

Wśród znanych czynników ryzyka rozwoju raka prostaty znajdują się: wiek, rasa, obciążający wywiad rodzinny/czynniki genetyczne (HPC – hereditary prostate cancer, dziedziczny rak prostaty), dieta, profil hormonalny (androgeny, SHBG – sex hormone binding globuline [globulina wiążąca hormony płciowe]), IGF, inne czynniki wzrostu, zakażenia, zaburzenia transdukcji sygnału, wpływ środowiska zewnętrznego i aktywność układu współczulnego.

Mimo licznych pytań dotyczących fizjologii i patofizjologii prostaty, niewątpliwie pozostaje wpływ t na komórki stercza. W związku z tym istotna jest odpowiedź na pytania dotyczące wpływu t na zachorowalność na choroby stercza (rak, BPH, zapalenie), stany przedrakowe, już istniejące choroby stercza oraz karcinogenezę w mikroogniskach rs. Mikroogniska rs (utajony rs) są obecne u 30% mężczyzn pięćdziesięcioletnich i u 70% osiemdziesięciolatków. Wszyscy mężczyźni, w których surowicy krążą androgeny doczekają więc rozwoju utajonego raka stercza, jeśli będą żyć odpowiednio długo. Tylko u 10% z nich rozwinie się klinicznie jawny rs, a z jego powodu umrze jedynie 3% [6,7].

Kluczowe znaczenie mają zagadnienia ewentualnej inicjacji rs oraz transformacji postaci utajonej w postać istotną klinicznie. Istotna jest rola t endo-, ale również egzogennej, podawanego pacjentom cierpiącym na LOH. Zagadnienia te pozostają bez odpowiedzi, choć terapia t szeroko jest stosowana od ponad 40 lat.



Ryc. 1. Wpływ hormonów na proliferację prostaty.

Fig. 1. The influence of hormones on prostate proliferation.

Historia

Teoria o negatywnym wpływie t na komórki prostaty powstała w 1961 roku, kiedy Huggins i Hodges udowodnili, że rs jest nowotworem androgenozależnym. Dowiedli znaczenia obniżenia stężenia t dla zwolnienia progresji raka stercza. W przełomowej pracy, za którą otrzymali w 1966 roku Nagrodę Nobla, stwierdzili, że kastracja powoduje regresję rs, natomiast t jego progresję [8].

Pierwsza część stwierdzenia jest niewątpliwie słuszna, natomiast druga, w świetle obecnych faktów naukowych, musi zostać poddana w wątpliwość [9,4].

Praca Hugginsa i Hodgesa dowodziła, że kastracja lub terapia estrogenowa obniżają aktywność FA (fosfatazy alkalicznej) w surowicy, podczas gdy codzienne iniekcje t prowadzą do jej wzrostu, równoznacznego z progresją nowotworu. Materiałem badawczym była surowica trzech chorych na przerzutowego raka stercza. Wzrost poziomu FA udowodniono u dwóch pacjentów, z których jeden został wcześniej poddany kastracji. Ponadto odnotowano spadek aktywności FA po trzech tygo-

Tab. I. Badania nad wpływem substytucji T na występowanie pCa [10].

Table I. Studies of t therapy in which the identification of pCa was reported [10].

Autor badania/ rok	Czas trwania badania (miesiące)	Wzrost PSA ng/ml/ liczba pacjentów		Liczba chorych na rs/liczba pacjentów		Droga podania
		Placebo	Testosteron	Placebo	Testosteron	
Hajjar et al/1997	24	–	–	0/27	0/45	Domięśniowa
Sih et al/1997	12	0/15	0/17	0/15	0/17	Domięśniowa
Dobs et al/1999	24	–	1/33	–	2/33	Domięśniowa
		–	0/33	–	1/33	Przezskórna (plastry)
Snyder et al./1999	36	7/54	13/54	0/54	1/54	Przezskórna (plastry)
Snyder et al/2000	36	–	–	–	0/18	Przezskórna (plastry)
Wang et al/2000	6	–	0/76	–	0/76	Przezskórna (plastry)
		–	1/73	–	0/73	Transdermalna na 50 mg
		–	4/78	–	1/78	Transdermalna 100 mg
Kenny et al/2001	12	3/33	8/34	0/33	0/34	Przezskórna (plastry)
Wang et al/2004	42	–	7/163	–	3/163	Przezskórna (żel)
Dean et al/2004	12	–	21/371	–	3/371	Przezskórna (żel)

dniach, gdy zaprzestano podawać t. Wniosek, że t powoduje progresję raka stercza oparty był na obserwacji poziomu FA u jednego, nielezonego wcześniej pacjenta [8].

Po publikacji pracy Hugginsa i Hodgesa, t uważany był przez lata za główny czynnik ryzyka rozwoju rs. Doświadczenia przeprowadzane *in vitro* na liniach komórkowych rs rzeczywiście dowodziły, że t stymuluje proliferację komórek. Nie ma jednak dowodów, że dotyczy to chorych na raka prostaty. Nie ma danych z badań prospektywnych, randomizowanych (I stopień wiarygodności wg EBM – evidence based medicine, medycyna oparta na faktach), dotyczących przyspieszania progresji rs przez t. Wszystkie posiadają niewielki – trzeci lub czwarty (opinia eksperta) – stopień wiarygodności według EBM.

Fakty

Rzadsze występowanie raka stercza i LUTS (lower urinary tract symptoms, objawy podrażnienia dolnych dróg moczowych) u kastratów, będące najważniejszym argumentem przemawiającym za teorią Hugginsa i Hodgesa, cechuje IV stopień wiarygodności według EBM. Podobnie, jedynie III stopień wiarygodności mają badania dotyczące wrodzonego niedoboru 5 α -reduktazy typu II w pseudohermafrodytyzmie męskim, gdzie w związku z niedorozwojem stercza nie obserwuje się zachorowań na BPH i rs [10,11].

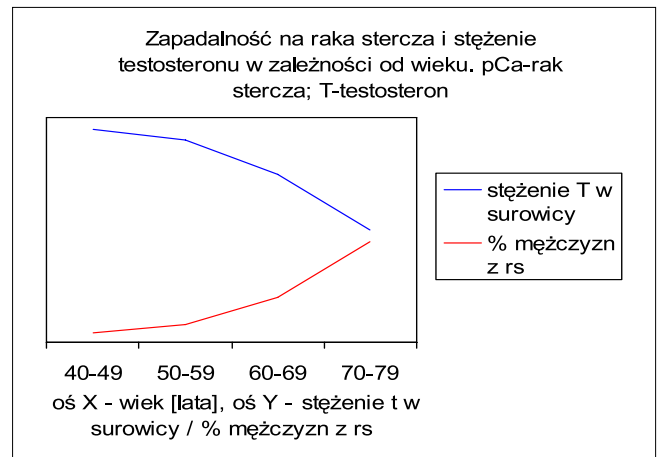
W dobie funkcjonowania medycyny opartej na faktach, doniesienia te mają niewielką wartość naukową. Współczesne, duże, randomizowane badanie z grupą otrzymującą placebo – PCPT (Prostate Cancer Prevention Trail), obejmujące ponad 18 000 mężczyzn z niskim ryzykiem rozwoju rs, leczonych przez siedem lat finasterydem, wykazało redukcję ryzyka wykrycia rs w biopsji o 24,8%. U pacjentów, u których doszło jednak do rozwoju rs, częściej wykrywano nowotwór bardziej agresywny niż w grupie placebo [12,13,14].

W latach 1949-1967 Fowler i Whitmore przeprowadzili badanie obejmujące grupę sześćdziesięciu siedmiu chorych na przerzutowego rs, u których zastosowano iniekcje t. Tylko czterech pacjentów z całej grupy nie było leczonych estrogenami lub orchiektomią. Po trzydziestu dniach codziennych iniekcji t, niekorzystna odpowiedź (narastanie bólów kostnych, progresja, wzrost aktywności FA) wystąpiła u jednego chorego. U dwóch niekorzystna odpowiedź pojawiła się dopiero po 56 i 310 dniach. U jednego pacjenta odpowiedź była korzystna (ustąpienie dolegliwości bólowych, stałe stężenie FA). Z powodu braku grupy kontrolnej (III st. wiarygodności wg EBM) i wysokiego stopnia zaawansowania choroby, należy przypuszczać, że niekorzystna odpowiedź była raczej spowodowana naturalnym przebiegiem choroby niż skutkami działania iniekcji t [15].

W 1967 r. Prout i Brewer przedstawili wyniki leczenia t w grupie dwudziestu sześciu chorych na rs ze stopniem zaawansowania C i D. Dwudziestu pacjentów nie otrzymało żadnego wcześniejszego leczenia. U większości z nich zanotowano poprawę samopoczucia i zmniejszenie bólów kostnych. Stężenie FA wahało się w szerokich granicach [16].

Podobne doniesienie o korzystnym działaniu t na redukcję bólów kostnych u jednego pacjenta leczonego iniekcjami t przedstawił Pearson. Po dziewięciu miesiącach ogólny stan zdrowia chorego uległ znacznej poprawie [17].

Poza danymi sprzed wielu lat, również nowsze doniesienia (z lat 1997-2004) podważają rolę t w stymulowaniu rozwoju



Ryc. 2. Zapadalność na raka stercza i stężenie testosteronu w zależności od wieku.

Fig. 2. The incidence of pCa and t level depending on age.

raka prostaty (tab. I). Wszystkie one oparte są jednak na obserwacjach retrospektywnych. Brakuje w nich współczesnych standardów oceny skuteczności leczenia – grupy kontrolnej, sPSA.

Za poprawnością stwierdzenia Hugginsa i Hodgesa przemawiają niektóre dane patofizjologiczne, takie jak zjawisko „flare up” związane ze wzrostem stężenia t, występujące po 8-10 dniach po zastosowaniu analogów LHRH. Mogą mu towarzyszyć: nasilenie bólów kostnych, zatrzymanie moczu, złamanie kompresyjne kręgosłupa i towarzyszące mu porażenie rdzenia kręgowego [18].

W żadnym z przeprowadzonych badań nie odnotowano jednak wzrostu PSA powyżej wartości wyjściowych. W związku z tym, że stężenie PSA koreluje z progresją choroby, być może wymienione powikłania należy wiązać raczej z naturalnym przebiegiem choroby.

Kolejnym niewyjaśnionym faktem jest odwrotna korelacja między zapadalnością na rs a spadkiem stężenia t wraz z wiekiem (ryc. 2). Skoro t powoduje progresję choroby, obniżeniu jego stężenia nie powinien towarzyszyć wzrost zapadalności na rs. Dlaczego więc mikroogniska rs spotykane u młodych mężczyzn nie wykazują progresji w młodym wieku?

Badania populacyjne wskazują na brak korelacji pomiędzy wzrostem stężenia t a zapadalnością na rs. Potwierdzają to dane dotyczące ryzyka zapadalności na rs pacjentów z hipogonadyzmem. W grupie tej choruje około 14% pacjentów, co nie odbiega od ryzyka populacyjnego. Badanie Hoffmana i wsp. z 2000 r. wskazuje ponadto na zwiększoną zapadalność na rs o wysokim stopniu złośliwości u pacjentów z niskim stężeniem t [5,19].

Podobne wyniki uzyskali Yano i wsp. W grupie chorych z małym ryzykiem zachorowania na raka stercza (PSA <10 i PSAD <0,15) nowotwór występował częściej u pacjentów z niskim t i był gorzej zróżnicowany. Patofizjologia tych zjawisk pozostaje niejasna. Być może współistniejące schorzenia występujące u niektórych pacjentów z rs powodują wtórne zmiany hormonalne lub niskozróżnicowane nowotwory powodują obniżenie stężenia t poprzez hamowanie układu podwzgórze – przysadka [7].

Istnieją jednak pojedyncze doniesienia o dodatniej korelacji stężenia wolnego t z zapadalnością na rs. Scheck i wsp. przebadali w 2004 roku 3000 próbek surowicy uzyskanych od 794 pacjentów; u 114 spośród nich 114 zdiagnozowano rs. Stężenie całkowitego t, DHEAS (siarczan dehydroepiandrosteronu) i SHBG pozostawało bez związku z ryzykiem rozwoju rs, natomiast

wysoki poziom wolnego t, szczególnie u mężczyzn powyżej 45. roku życia był związany ze znacząco większym ryzykiem rozwoju rs ($p=0,04$) [20].

Wyników tych nie potwierdzają opublikowane w 2004 roku wyniki badania przeprowadzonego przez Feneleya i wsp. w grupie 2200 mężczyzn z LOH, leczonych iniekcjami t przez okres piętnastu lat. Ryzyko rozwoju rs wynosiło w tej grupie 0,48% na rok. Wyniki badania ERSSPC, obejmującego od 1980 roku 80 000 mężczyzn, wskazują na ryzyko populacyjne zachorowania na rs na poziomie 0,55% na rok. Wartości zapadalności na rs uzyskane przez Feneleya nie odbiegają więc znacząco od uzyskanych w badaniu ERSSPC [21,22].

Nie istnieją również przekonujące dane wskazujące na wpływ t na rozwój stanów przedrakowych stercza. Pojedyncze doniesienie Rhodena i wsp. dotyczące ryzyka rozwoju rs u pacjentów hipogonadalnych leczonych t, z i bez towarzyszącego HG-PIN, wykazuje jednoznacznie, że kuracja hormonalna nie zwiększa ryzyka zapadalności na raka. Ryzyko po dwunastu miesiącach wyniosło 1,2% w grupie bez HG-PIN i 5% w ramieniu z wykrytym HG-PIN. Wartość ta nie przekracza ryzyka populacyjnego [5].

Koncepcja saturacji

Koncepcję saturacji, tłumaczącą powiązania między t a rs, zaproponowali Fowler i Whitmore ponad 25 lat temu. Wyjaśnia ona dlaczego wzrost stężenia t u pacjentów leczonych tym hormonem nie powoduje progresji choroby. Koncepcja zakłada, że już endogenne, osiągnięte w trakcie rozwoju osobniczego, relatywnie niskie stężenia t są wystarczające do maksymalnej stymulacji rozwoju rs. Po osiągnięciu pewnego stężenia t (nazwanego punktem saturacji), progresja rs jest obserwowana mimo obniżania stężenia t w wyniku zastosowania ablacji androgenowej. Oznacza to, że po przekroczeniu punktu saturacji późniejsze leczenie, obniżające stężenia t, nie zapobiega rozwojowi rs [15].

Poprawność tej koncepcji potwierdzają obserwacje pacjentów, u których, mimo leczenia t, nie obserwowano wzrostu PSA ani objętości gruczołu. U mężczyzn chorujących na hipogonadyzm kuracja prowadziła jedynie do miernego wzrostu objętości stercza i 15% wzrostu PSA, natomiast w grupie zdrowej nie zaobserwowano wzrostu stężenia PSA lub objętości gruczołu. [10,23,24].

Egzogenna terapia t u pacjentów z rs, u których nie dokonano wcześniejszej ablacji androgenowej, nie powinna więc prowadzić do pogorszenia rokowania.

Wnioski

Mnogość danych przeczących twierdzeniu, że t przyspiesza rozwój rs, dowodzi wieloletniej, błędnej interpretacji wyników doświadczenia Hugginsa i Hodgesa, przeprowadzonego na podstawie obserwacji jednego pacjenta. Nie ma naukowych podstaw do twierdzenia, że wyższe stężenie t przyspiesza rozwój rs.

U mężczyzn leczonych t, rs stwierdza się w badaniu biopsyjnym u 1% pacjentów, podczas gdy u mężczyzn z hipogonadyzmem u 1/7 (14,3%). Istnieją nawet pojedyncze doniesienia, że terapia t może zmniejszać ryzyko rs. Nie istnieją dowody potwierdzające, że wśród mężczyzn chorujących na rs, stężenie t w surowicy jest wyższe od populacyjnego. Natomiast niskie

wartości t współistniejące z rs wiążą się z gorszym rokowaniem, niższym stopniem zróżnicowania i wyższym stopniem zaawansowania raka [7,5,19].

Przedstawiona wiele lat temu przez Fowlera i Whitmore'a koncepcja saturacji pozostaje w zgodzie z współczesnymi danymi dotyczącymi t i rs. Już nawet fizjologiczne stężenie endogenne t powoduje prawie maksymalną stymulację wzrostu rs. Terapia t u chorych na rs niepoddanych ablacji androgenowej, nie powinna prowadzić do progresji choroby. Istnieją nawet doniesienia o korzystnej odpowiedzi na kurację [10,15,23,24].

Wydaje się, że po radykalnym leczeniu chorych na raka stercza bez wcześniejszej ablacji androgenowej, w przypadku wystąpienia objawowego hipogonadyzmu, zastosowanie leczenia t jest bezpieczne. W związku z brakiem doświadczeń posiadających wysoki stopień wiarygodności w klasyfikacji EBM, konieczne jest przeprowadzenie badań, które wyjaśnią rolę t w patogenezie rs. Do tej pory postępowanie lecznicze powinno być zgodne z obowiązującymi wytycznymi.

Piśmiennictwo/References

1. Barqawi AB, Crawford ED: *Testosterone replacement therapy and the risk of prostate cancer: a perspective view*. Int J Impot Res 2005, 17, 462-463.
2. Morales A, Lunenfeld B: *Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of The International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM)*. Aging Male 2002, 5, 74-86.
3. Statin P, Lumme S, Tenkanen L et al: *High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study*. Int J Cancer 2004,108, 418-424.
4. Nishiyama T, Hashimoto Y, Takahashi K: *The Influence of Androgen Deprivation Therapy on Dihydrotestosterone Levels in the Prostatic Tissue of Patients with Prostate Cancer*. Clinical Cancer Research 2004, 1, 7121-7126
5. Rhoden EL, Morgentaler A: *Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer: results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia*. J Urol 2003,170, 2348-2351.
6. Ribeiro M, Ruff P, Falkson G: *Low serum testosterone and a younger age predict for a poor outcome in metastatic prostate cancer*. Am J Clin Oncol 1997, 20, 605-608.
7. Yano M, Imamoto T, Suzuki H et al. *The clinical potential of pretreatment serum testosterone level to improve the efficiency of prostate cancer screening*. Eur Urol 2007, 51, 375-380.
8. Huggins C, Hodges CV: *Studies on prostatic cancer, I: the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate*. Cancer Res 1941, 1, 293-297.
9. Morgentaler A: *Testosterone and prostate cancer: an historical perspective on a modern myth*. Eur Urol 2006, 50, 935-939.
10. DC Gould, RS Kirby: *Testosterone replacement therapy for late onset hypogonadism: what is the risk of inducing prostate cancer?* Prostate Cancer and Prostatic Diseases 2006, 9, 14-18
11. Imperato-McGinley J, Gautier T, Zirinsky K et al: *Prostate visualization studies in males homozygous and heterozygous for 5 alpha-reductase deficiency*. J Clin Endocrinol Metab 1992, 75, 1022-1026.
12. Bhasin S, Singh AB, Mac RP et al: *Managing the risks of prostate disease during testosterone replacement therapy in older men: recommendations for a standardized monitoring plan*. J Androl 2003, 24, 299-311.

13. Massengill JC, Sun L, Moul JW et al: *Pretreatment total testosterone level predicts pathological stage in patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy*. J Urol 2003, 169, 1670-1675.
14. Akduman B, Crawford ED: *The PCPT: New findings, new insights, and clinical implications for the prevention of prostate cancer*. EAU supplements 2006, 5, 634-639.
15. Fowler JE, Whitmore Jr WF: *The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone*. J Urol 1981, 126, 372-375.
16. Prout GR, Brewer WR: *Response of men with advanced prostatic carcinoma to exogenous administration of testosterone*. Cancer 1967, 20, 1871-1878.
17. Pearson OH: *Discussion of Dr. Huggins' paper "control of cancers of man by endocrinological methods"*. Cancer Res 1957, 17, 473-479.
18. Dobruch J, Borówka A: *Nowy sposób leczenia hormonalnego chorych na raka stercza z użyciem antagonisty LHRH*. Urol Pol 2006, 1, 9-14.
19. Hoffman MA, DeWolf WC, Morgentaler A: *Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer?* J Urol 2000, 163, 824-827.
20. Anne Scheck: *High free testosterone may be linked with PCa risk*. Urology Times Nov 1, 2004.
21. MR Fenley: *Andrologia* 2004, 36, 12.
22. P. Walsh, Campbell's Urology, 8th edition, 2002, section 11, chapter 85
23. Algarte-Genin M, Cussenot O, Costa P: *Prevention of prostate cancer by androgens: experimental paradox or clinical reality*. Eur Urol 2004, 46, 285-295.
24. Behre HM, Bohmeyer J, Nieschlag E: *Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls*. Clin Endocrinol 1994, 40, 341-349.

Adres do korespondencji / Correspondence

Monika Bonczyk
Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej
ul. Borowska 213
50-556 Wrocław
tel. (071) 733 10 10
mobon@o2.pl

The Nuclear Matrix Protein 22 (NMP22[®]) BladderChek[®] Test for the detection of bladder cancer

Harm C. Arentsen¹, Sigrun Langbein¹, Jean J.M.C.H. de la Rosette¹, Rob C.M. Pelger², Siebe D. Bos³, Jimmy G. Fernandes⁴, Theo M. De Reijke¹

¹Department of Urology, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, The Netherlands

²Department of Urology, Medical Centre, Leiden University, The Netherlands

³Department of Urology, Medical Centre Alkmaar, Alkmaar, The Netherlands

⁴Department of Urology, Groene Hart Hospital, Gouda, The Netherlands

Key words/słowa kluczowe

urinary bladder ► bladder cancer ► NMP22[®] BladderChek[®] Test ► tumour markers ► urine cytology
pęcherz moczowy ► rak pęcherza moczowego ► test NMP22[®] BladderChek[®] ► markery nowotworu
► cytologia moczu

Summary

The aim of the study. To assess the diagnostic accuracy of the NMP22[®]BladderChek[®] Test for the detection of bladder cancer in 2 academic and 2 non-teaching hospitals and to compare these results with the accuracy of cytology.

Material and methods. A total of 145 patients suspected for bladder cancer underwent cystoscopy. Cytology was done in 90 patients on voided urine (VU) and in 55 on bladder washout (BWO) samples, depending on hospital preferences. The NMP22[®]BladderChek[®] Test was only done on voided urine. Histopathology and cystoscopy were used as reference standard.

Results. Cystoscopy was positive or suspect in 27% of patients. Histopathology revealed 69% TaG1/G2 and 28% TaG3/≥T1/Tis tumours. Sensitivity for the NMP22[®]BladderChek[®] Test was 71% and specificity was 85%. Sensitivity for cytology was 54% (VU) and 64% (BWO). Specificity of cytology was 91% (VU) and 91% (BWO). For the subgroups of cancer stage and grade the sensitivities were for NMP22[®]BladderChek[®] Test: Ta 74%, T1 75%, ≥T2 67%, G1 86%, G2 73% and G3 67%, and for urine cytology: Ta 48%, T1 75%, ≥T2 67%, G1 29%, G2 53% and G3 78%. Follow-up cystoscopies in the patients with an initial false positive NMP22[®]BladderChek[®] Test (n=15) revealed tumour in 2 patients after 3-12 months.

Conclusions. The NMP22[®]BladderChek[®] Test has a better sensitivity and about the same specificity as cytology. Its fast and qualitative properties make it a promising tool in the evaluation of bladder cancer.

Introduction

Bladder cancer is the fourth most common malignancy in men with an estimated 61,420 new cases and 13,060 deaths in the USA in 2006 [1]. The majority of tumours (70%) present initially as superficial non muscle-invasive tumours (Ta, T1, and carcinoma in situ). The probabilities of recurrence and progression in superficial bladder cancer at five years range from 31% to 78% and from less than 1% to 45% depending on grade and stage, respectively [2]. A close follow-up of the patient with superficial bladder cancer is needed to prevent progression to invasive, potentially lethal urothelial cell carcinoma (UCC).

Diagnosis and follow-up of bladder cancer is still based on cystoscopy and cytology. The limitations of both are well known. Cystoscopy remains an invasive and uncomfortable procedure and does not achieve the degree of diagnostic accuracy that urologists would like. For example, flat urothelial lesions like carcinoma in situ are frequently difficult to diagnose. For this reason, urine cytology is frequently used as an adjunctive test. It is still the most used urine test despite its poor sensitivity especially in low grade tumours. A multicenter study recently published by Grossmann et al showed an overall sensitivity for urine cytology of only 15.8% [3]. Moreover, cytology relies on a subjective and operator-dependent interpretation of visible findings and there is a considerable high inter- and intra- observer variability [4].

To overcome these limitations, many new urine-based marker tests for UCC have been developed.

The NMP22 Bladder Cancer Test has been extensively evaluated as a *quantitative* marker to detect bladder cancer. The implementation in clinical practice might be hampered because the test is not readily available. A simple in-office *qualitative* NMP22 test is now available since 2002, known as the NMP22[®] BladderChek[®] Test (Matritech GmbH, Freiburg, Germany) (Figure 1).

We investigated whether this point-of-care test has clinical utility in the diagnosis and surveillance of bladder cancer and compared its accuracy to detect cancer with that of urine cytology on voided urine (VU) and on bladder washout samples (BWO). A more important issue is the likelihood that a proportion of the false positive NMP22 test results may actually be true or subclinically positives overlooked by cystoscopy. We evaluated whether a 'false' positive BladderChek test has a prognostic value by performing follow-up cystoscopies for one year in these patients.

Material and methods

Patients

2 academic and 2 non-teaching hospitals prospectively enrolled 145 consecutive patients suspected for bladder cancer between June 2003 and July 2004. The patients were divided

into two groups: 1) 103 patients had a previous history of bladder cancer and 2) 42 patients were investigated because of a suspicion for having bladder cancer because of symptoms (e.g. hematuria), but had no previous history of bladder cancer. Cytology could be evaluated in 90 patients on voided urine and in 55 on bladder washout samples, depending on hospital preferences. A voided urine specimen was collected just prior to cystoscopy and all samples were immediately evaluated by the NMP22®BladderChek® Test. The NMP22 assay was performed according to the instructions provided in the NMP22®BladderChek® Test kit.

Informed consent was acquired of all patients. Patients with an initial false positive NMP22®BladderChek® Test were followed with cystoscopies for one year.

NMP22®BladderChek®Test

The NMP22 point-of-care device uses a lateral flow immunochromatographic strip encased in a plastic cartridge to detect NMP22 qualitatively in the patient's urine. The assay incorporates two different monoclonal antibodies, a capture antibody and a reporter antibody. The test device requires four drops of urine at room temperature and gives the result within 30 minutes. A colored band in the test position indicates a positive result (Figure 1). In order to increase the specificity of the test, patients with benign inflammatory conditions (e.g. cystitis), presence or history of foreign body (e.g. stent, nephrostomy tube), renal/bladder calculi, bowel interposition segment (e.g. ileal conduit, continent diversion), other infiltrating foreign genitourinary cancer, irritation of the bladder (e.g. due to BCG or chemo therapy) were excluded from the study. Urine samples were taken before any instrumentation and invasive procedure or earliest 3 weeks after it.

Cytopathological analysis was carried out by cytopathologists of the different hospitals. The results were classified as negative, atypical, suspicious or positive. Staging and grading of the resected tumours was carried out by the pathologists of the different hospitals according to the TNM classification and the WHO/ISUP 1998 consensus classification [5].

Statistical analysis

The sensitivities of the NMP22®BladderChek® Test and urine cytology were calculated as the number of patients with true-positive test results divided by the total number of patients with histologically confirmed malignancy. Atypical cytological results were considered as negative and suspicious results were considered as positive. Specificity was defined as the percentage of patients with a negative test result who were not diagnosed with malignancy. In case of malignancy, histology was considered the gold standard, except in 3 cases where the tumour was not resected because of comorbidity reasons, but obviously malignant on cystoscopy. In absence of tumour the gold stan-

Table I. Distribution of histopathology results 1 tumor had no TNM staging (leiomyosarcoma).

No. tumor stage	No. tumor grade G1†	G2	G3
Ta	6	16	2
T1	0	0	4
≥T2	0	0	3

dard was the cystoscopy result. Corresponding 95% confidence intervals were calculated.

Results

A total of 145 patients (116 male and 29 female) were studied. The median age was 66.8 years (range 31.7 to 91.7) and 95.2% were Caucasians. 103 patients (71%) had a previous history of bladder cancer and 42 patients (29%) were suspected of having bladder cancer because of symptoms. Cytology was done in 90 patients on voided urine (VU) and in 55 on bladder washout samples (BWO). The NMP22® BladderChek® Test was only done in voided urine (all patients). Cystoscopy was positive or suspect in 27% (39/145) of patients. Thirty-five patients (24.1%) had malignancy (32 histologically confirmed, 3 tumours were not resected because of comorbidity reasons, but obviously malignant on cystoscopy). Four patients with a positive or suspect cystoscopy had no malignancy. Histopathology revealed 69% (22/32) TaG1/TaG2, 28% (9/32) TaG3/≥T1/ TIS tumours and one G1 (no TNM staging available), as shown in Table 1.

The overall sensitivities of the NMP22®BladderChek® Test, voided urine cytology and bladder washed urine cytology for the detection of bladder cancer were 71%, 54% and 64%, respectively. The specificities were 85%, 91% and 91%, respectively. The overall sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value for voided urine cytology, bladder washed urine cytology and the NMP22®BladderChek® Test are summarized in Table 2.

The sensitivities of the NMP22®BladderChek® Test and urine cytology (VU and BWO are pooled) according to tumour stage and grade are shown in Table 3.

The performance of the NMP22®BladderChek® Test seems to be slightly better in the patient group with no previous history of bladder cancer than in the group with previous history of bladder cancer; the sensitivities were 86% and 62%, respectively (Table 4).

Follow-up cystoscopies in the patient group with an initial false positive NMP22 test (n=15; 2 patients were lost to follow-up) revealed a tumour in 2 patients after 3-12 months (both after 6 months).

Discussion

Currently, the detection and surveillance of bladder cancer is still based on cystoscopy and cytology. Cystoscopy is invasive,

Table II. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of the NMP22®BladderChek® test, voided urine cytology (VU) and bladder washed urine cytology (BWO).

	NMP22® BladderChek® (n=145)	Cytology VU (n=90)	Cytology BWO (n= 55)
Sensitivity % (95% CI)	71 (55-84)	54 (29-77)	64 (43-80)
Specificity % (95% CI)	85 (77-90)	91 (82-96)	91 (76-97)
Positive predictive value % (95% CI)	60 (45-73)	50 (27-73)	82 (59-94)
Negative predictive value % (95% CI)	90 (83-95)	92 (84-96)	79 (64-89)

Table III. Sensitivity of the NMP22®BladderChek® test and urine cytology according to tumor stage and grade (voided urine cytology and bladder washed urine cytology are pooled).

	Sensitivity % NMP22®BladderChek® (n)	Sensitivity % Urine cytology (n)
Stage		
Ta	74 (24)	48 (24)
T1	75 (4)	75 (4)
≥T2	67 (3)	67 (3)
Grade		
1	86 (7)	29 (7)
2	73 (16)	53 (16)
v	67 (9)	78 (9)

uncomfortable, and expensive. Urine cytology lacks diagnostic efficacy due to its inter- and intra- observer variability and due to its low sensitivity, especially in low-risk tumours. Thus, it is evident that there is a need of a new non-invasive urinary marker for the detection and surveillance of urothelial carcinoma.

During the last years several new urine markers have been developed for urothelial carcinoma detection. A urinary marker used in the follow-up of non-invasive urothelial cancer should have a high sensitivity, because a false-negative test result places the patient at risk for progression to potentially lethal muscle-invasive urothelial carcinoma, especially the patients in the high-risk category [2]. An assay with a high sensitivity can, in case of a negative test result, be used to modify the current rigorous surveillance protocol of cystoscopy, especially in the low-risk group.

When a urinary marker is used as a screening device for the detection of malignancy in patients with risk factors or symptoms of bladder cancer, it should also have a high specificity and positive predictive value to avoid unnecessary cystoscopies.

The NMP22®BladderChek® Test provides point-of-care results within 30 minutes and the test minimizes operator variability. The assay is easy to perform, because it needs no

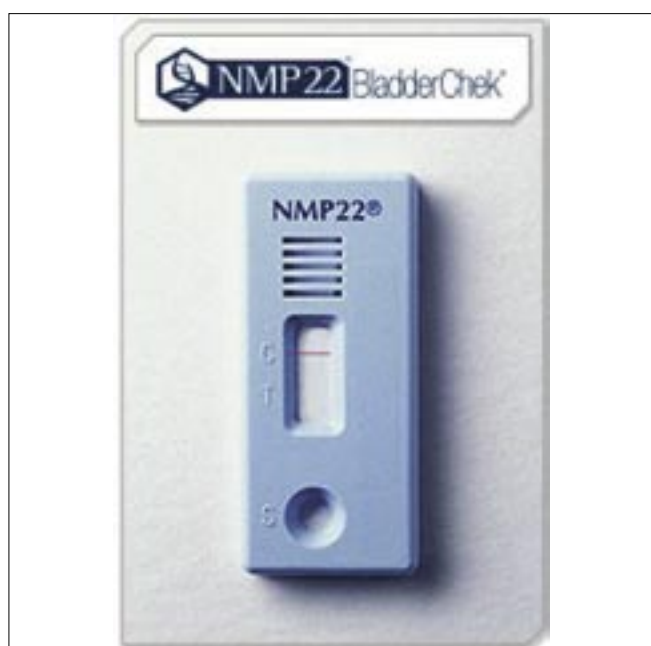


Fig. 1. Negative NMP22® BladderChek® test.

Table IV. Sensitivity and specificity for the NMP22®BladderChek® test and for urine cytology in the patient groups with and without previous history of bladder cancer (voided urine cytology and bladder washed urine cytology are pooled).

	History of previous bladder cancer (n=103) NMP22® BladderChek® Urine cytology		No history of previous bladder cancer (n=42) NMP22® BladderChek® Urine cytology	
	Sensitivity % (95% CI)	62 (41-79)	57 (37-76)	86 (60-96)
Specificity % (95% CI)	82 (72-89)	90 (82-95)	93 (77-98)	93 (77-98)

laboratory equipment, it causes no morbidity and is relatively inexpensive.

The NMP22®BladderChek® Test has a better overall sensitivity and about the same specificity as cytology. We found that cytology on bladder wash out samples has a slightly better sensitivity and the same specificity than cytology on voided urine.

Our results show that the NMP22®BladderChek® Test has a higher sensitivity than cytology in detecting all different stages and grades of bladder cancer, only in grade 3 tumours cytology has a slightly better sensitivity, but the number of patients is too low to draw definitive conclusions, although the urinary marker should have a very high sensitivity for these tumours. In particular, in the low-risk group (Ta, G1-2) the BladderChek test has a much better sensitivity than cytology.

The NMP22 Bladder Cancer Test has been extensively evaluated as a *quantitative* marker to detect bladder cancer. A meta-analysis based on 2,290 patients performed by Glas et al [6] showed a sensitivity of 67% (95%CI: 60%-73%) and a specificity of 78% (95%CI: 72%-83%) for the *quantitative* NMP22 Bladder Cancer test in the diagnosis of primary bladder cancer. Van Rhijn et al [7] assessed the sensitivity and specificity of the quantitative NMP22 Bladder Cancer test solely for bladder cancer surveillance. They found a sensitivity of 71% (range 47-100) and a specificity of 73% (range 55-98) based on 838 and 1203 patients, respectively.

A few studies using the *qualitative* NMP22®BladderChek® Test have been published at this time. Grossmann et al [3] evaluated the NMP22®BladderChek® Test in 1331 patients with an increased risk (smokers and patients with dysuria and hematuria), but without a history of bladder cancer. They reported a sensitivity and specificity of 55.7% and 85.7%, respectively. Moreover, the NMP22®BladderChek® Test detected 4 cancers that were not visualized during initial cystoscopy. They considered the NMP22®BladderChek® Test as a useful adjunctive to cystoscopy in the diagnosis of bladder cancer. Our results were even better, so we can confirm their conclusion.

Grossmann et al [8] evaluated the NMP22®BladderChek® Test also as a surveillance device. In 668 patients with a history of bladder cancer they applied the test for the detection of bladder cancer recurrence. They found a sensitivity and specificity of 49.5% and 87.3%, respectively, which is also in accordance with our results.

Moonen et al [9] found a slightly higher sensitivity for the NMP22®BladderChek® Test (57.1%) compared to cytology (42.9%), without a relevant loss in specificity (89.8% vs. 93.2%) in 73 patients with a previous history of bladder cancer. Negative tests in patients with Ta, grade 1 tumors were not scored as false negative to improve the overall sensitivity.

Tritschler et al [10] recently validated the diagnostic value of NMP22®BladderChek® Test by the highly sensitive photodynamic diagnosis. They found a sensitivity of 65% (26/40) and a specificity of only 40% (24/60) and concluded that the value of the test is limited because of its low specificity.

Unfortunately, the *qualitative* point-of care test does not allow the quantification of the NMP22 protein. A qualitative assay with a different cut-off value for patients with and without history of bladder cancer could possibly improve sensitivity and specificity in the different situations.

A problem in the interpretation of most urine tests is the frequent finding of false positive test results. Patients with bladder cancer have a substantially higher amount of NMP22 in the urine. However, because the NMP22 is released from dead urothelial cells, many benign conditions of the urinary tract can cause a false-positive result. In order to increase the specificity of the test, patients with benign inflammatory conditions have to be excluded from this office based test. However, it is likely that a proportion of false positive NMP22 test results may indeed be subclinically positives or true positives missed by cystoscopy, since cystoscopy, the reference standard for most marker studies, is of course also not fully sensitive. But, in our series most patients with a false-positive result underwent follow-up examination after 3-12 months (n=15) and only 2 of these patients developed bladder cancer at the follow-up cystoscopies. Our results are in accordance with Tritschler et al, they found only 3 tumours out of 27 false positive tested patients after 3-10 months of follow-up examination [10].

Lotan et al [11] recently created a decision analysis model to estimate the five year cumulative cancer-related costs and efficacy of screening a high-risk population (age >50 years, heavy smoking history, significant occupational exposure to toxins and dyes) for bladder cancer using a urine-based tumour marker. The model found that urine-based markers, such as the NMP22®BladderChek® Test are cost-effective in a high-risk population. Bladder cancer seems an ideal disease for screening a high risk population, because the risk factors are well known and an early detection of bladder cancer improves prognosis, quality of life and survival. The NMP22®BladderChek® Test may eventually expand beyond the urologic setting into the primary care setting for this screening of high-risk patients. However, prospective randomized trials testing the accuracy of bladder cancer detection in a completely asymptomatic high-risk cohort are indicated before bladder cancer screening can be recommended.

Conclusions

The NMP22®BladderChek® test has a better sensitivity and about the same specificity as cytology. The office based and non-invasive properties of this test make it a promising tool in the evaluation of bladder cancer, because immediate decisions on further investigations can be made and there is no delay as is the case for urinary cytology.

References

- Jemal A, Siegel R, Ward E et al: *Cancer statistics 2006*. *Ca-A Cancer J Clin* 2006, 56106-56130.
- Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W et al: *Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: A combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials*. *Eur Urol* 2006, 49, 466-477.
- Grossman HB, Messing E, Soloway M et al: *Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay*. *JAMA* 2005, 293, 810-816.
- Karakiewicz PI, Benayoun S, Zippe C et al: *Institutional variability in the accuracy of urinary cytology for predicting recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder*. *BJU Int* 2006,97, 997-1001.
- Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK: *The World Health Organization International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder*. *Am J Surg Pathol* 1998, 22, 1435-1448.
- Glas AS, Roos D, Deutekom M et al: *Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review*. *J Urol* 2003, 169, 1975-1982.
- van Rhijn BWG, van der Poel HG, van der Kwast TH: *Urine markers for bladder cancer surveillance: A systematic review*. *Eur Urol* 2005, 47, 736-748.
- Grossman HB, Soloway M, Messing E et al: *Surveillance for recurrent bladder cancer using a point-of-care proteomic assay*. *JAMA* 2006, 295, 299-305.
- Moonen PMJ, Kiemeny LALM, Witjes JA: *Urinary NMP22 (R) BladderChek (R) test in the diagnosis of superficial bladder cancer*. *Eur Urol* 2005, 48, 951-956.
- Tritschler S, Scharf S, Karl A et al: *Validation of the Diagnostic Value of NMP22(R) BladderChek(R) Test as a Marker for Bladder Cancer by Photodynamic Diagnosis*. *Eur Urol* 2007, 51, 403-408.
- Lotan Y, Svatek RS, Sagalowsky AI: *Should we screen for bladder cancer in a high-risk population? A cost per life-year saved analysis*. *Cancer* 2006, 107, 982-990.

Correspondence

Harm C. Arentsen
 Department of Urology, Academic Medical Centre
 University of Amsterdam
 Meibergdreef 9 1105 AZ
 Amsterdam, The Netherlands
 phone +31 20 5666004
 T.M.deReyke@AMC.UVA.NL

Badania kliniczne nad przydatnością przezcewkowej biopsji rdzeniowej do potwierdzenia naciekającego charakteru raka pęcherza moczowego

Clinical investigations on usefulness of transurethral *tru-cut* biopsy to confirming the invasive bladder cancer character

Piotr Chłosta¹, Tomasz Szopiński², Artur A. Antoniewicz², Jakub Dobruch², Tomasz Dzik³, Janusz Kopczyński¹, Andrzej Borówka²

¹Oddział Urologii i Zakład Patologii Nowotworów Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach

²Klinika Urologii CMKP i I Zespół Dydaktyki Urologicznej – Oddział Urologii Międzyleskiego Szpitala Specjalistycznego w Warszawie

³Zakład Patomorfologii Międzyleskiego Szpitala Specjalistycznego w Warszawie

Słowa kluczowe/key words

pęcherz moczowy ► naciekający rak pęcherza moczowego ► biopsja tru-cut ► stopień zaawansowania urinary bladder ► invasive bladder cancer ► tru-cut biopsy ► staging

Streszczenie

Wstęp i cel pracy. Jednym z czynników określających sposób leczenia chorych na raka pęcherza moczowego (BCa) jest stopień klinicznego zaawansowania nowotworu. Celem pracy było określenie przydatności przezcewkowej biopsji rdzeniowej BCa wykonanej igłą tru-cut pod kontrolą cystoskopii w warunkach klinicznych w celu dokonania oceny naciekania mięśnia wypieracza pęcherza moczowego przez guz.

Materiał i metoda. Analizą objęto 96 chorych na inwazyjnego BCa, u których podejrzewano, że rak ma charakter naciekający. Bezpośrednio przed planową, diagnostyczną TURBT przeprowadzono biopsję tru-cut. U każdego chorego pobierano 3 rdzenie tkankowe z guza, uzyskując wiarygodny materiał do badania histopatologicznego (h-p). Porównano wynik badania h-p materiału uzyskanego igłą tru-cut z wynikiem badania mikroskopowego wycinków pochodzących z TURBT oraz z wynikiem badania usuniętego pęcherza moczowego.

Wyniki. Nie obserwowano powikłań, które można by wiązać z przezcewkową biopsją tru-cut. Biopsja tru-cut w każdym przypadku dostarczyła materiału tkankowego, nadającego się do wiarygodnej oceny histopatologicznej. Badanie h-p materiału pochodzącego z biopsji tru-cut potwierdziło naciekanie błony mięśniowej pęcherza moczowego u wszystkich chorych. Zgodność oceny charakteru utkania BCa dokonanej na podstawie badania rdzeni tkankowych oraz na podstawie badania preparatu po TURBT uzyskano u wszystkich chorych (100%). Zgodność typu histologicznego raka na podstawie badania rdzeni tkankowych oraz preparatu po CR została uzyskana u 91 chorych (94,8%), zaś zgodność oceny stopnia złośliwości (G) u 90 (93,7%) chorych.

Wnioski. Endoskopowa biopsja tru-cut guza pęcherza, wyraźnie wykazującego kliniczne cechy (badania obrazowe, cystoskopia, badanie dwuręczne) głębokiego naciekania ściany pęcherza, jest zabiegiem bezpiecznym, trwającym krótko i umożliwiającym uzyskanie reprezentatywnego materiału tkankowego do badania histopatologicznego. Biopsja tego rodzaju, jako mniej inwazyjna od TURBT, może znaleźć zastosowanie do określania charakteru i stopnia zaawansowania raka u wybranych chorych, u których badanie histopatologiczne wycinków z guza ma potwierdzić złośliwy charakter guza przed wykonaniem u nich cystektomii.

Summary

Introduction and the aim of the study. Treatment of bladder cancer is influenced by clinical stage of a tumor. Transurethral, cystoscopically guided *tru-cut* biopsy offer simple way to confirm cancer infiltration of the bladder wall. The aim of this study was an estimation of the usefulness of transurethral *tru-cut*, core biopsy in the diagnosis of bladder cancer infiltrating detrusor muscle.

Material and method. 96 invasive bladder cancer (IBC) were analyzed. Radiological findings, bimanual examination and cystoscopy were suggestive of IBC in each patient. Transurethral, cystoscopically guided *tru-cut* biopsy was performed under anesthesia before planned, diagnostic TURBT. Rigid cystoscope with direct working channel and *tru-cut* automatic Cook 18 G / 48 cm needle or self constructed *tru-cut* 16 G / 40 cm adapted to work with standard biopsy gun were used. All specimens of biopsy cores underwent microscopic examination after hematoxylin and eosin staining. The histological quality of material from biopsy cores, TURBT resected tissues and radical cystectomy specimens were compared with the special regard to local staging and pathological grade of IBC.

Results. There was no complication of bladder biopsy procedure. In each case *tru-cut* cystoscopy guided bladder cancer biopsy revealed muscle infiltration which was in agreement with microscopic examinations of TURBT and radical cystectomy specimens. In 91 (94.8%), pts cancer types diagnosed due to the bladder biopsy and radical cystectomy specimens were identical. Tumor grade (G) was the same in biopsy cores and radical cystectomy specimens in 90 (93.7%) cases.

Conclusions. Endoscopic *tru-cut* biopsy is simple, short and safe procedure which can be efficiently performed in patients with highly suggestive of muscle infiltration bladder tumor. It allows to collect reliable material for histological assessment. Core bladder biopsy is less invasive than standard TURBT in diagnosis and staging of invasive tumors and seems to be effective in selected cases to confirm malignancy before radical cystectomy

Wprowadzenie

Rak pęcherza moczowego (BCa – bladder cancer) jest pod względem częstości występowania czwartym z kolei nowotworem złośliwym u mężczyzn (standaryzowany współczynnik zapadalności = 15,3/100 tys.) i dziewiątym u kobiet (standaryzowany współczynnik zapadalności = 2,6/100 tys.), stanowiąc u nich odpowiednio 6,5% i 1,7% wszystkich nowotworów złośliwych [1]. BCa występuje w postaci powierzchniowej lub naciekającej, przy czym pierwsza z wymienionych dominuje, bowiem – według danych pochodzących z Europy Zachodniej i USA – stwierdza się ją w chwili pierwszego rozpoznania nowotworu u około 85% chorych [2,3].

Podstawowe znaczenie dla ustalenia sposobu leczenia BCa ma określenie, czy rak jest powierzchniowy (SBC – superficial bladder cancer), czy naciekający (IBC – infiltrative bladder cancer). Najogólniej, chorzy na SBC kwalifikują się do leczenia zachowawczego, polegającego na przezcewkowym wycięciu guza (TURBT – transurethral resection of the bladder tumor), zaś chorzy na IBC – do leczenia radykalnego, polegającego na radykalnym wycięciu pęcherza (RC – radical cystectomy) lub na radykalnym napromienianiu, najczęściej w postaci radioterapii z pól zewnętrznych (EBRT – external beam radiotherapy) bądź (rzadziej) w postaci napromieniania śródtkankowego (brachyterapia), przy czym przed radioterapią dąży się do zmniejszenia masy guza metodą TURBT w możliwie największym stopniu [4,5,6]. Szczególną grupę stanowią chorzy na SBC tak zwanego dużego ryzyka, tj. na raka egzofitycznego (T1) lub śródnabłonkowego (CIS – carcinoma in situ), zwłaszcza nawracającego, o dużym stopniu złośliwości (G3) [3,5].

Zasadniczą metodą oceny stopnia zaawansowania BCa i odróżnienia SBC od IBC jest odpowiednio wykonana TURBT. Zgodnie z zaleceniami najpoważniejszych instytucji urologicznych, TURBT wykonywaną w tym celu należy przeprowadzić tak, aby materiał tkankowy przekazywany do badania histopatologicznego (h-p) zawierał osobno główną masę guza, obrzeże obszaru wyciętego oraz wycinki z dna elektroresekcji [5,6]. Pobieranie dodatkowych wycinków z makroskopowo niezmięnionej ściany pęcherza moczowego nie jest zalecane, jednak należy pobrać wycinki z obszarów wykazujących zmiany sugerujące możliwość istnienia CIS [3,5,6]. U chorych, u których wynik badania h-p skrawków pochodzących z pierwszej TURBT nie jest jednoznaczny lub wykazuje raka powierzchniowego o dużej lub umiarkowanej złośliwości (G2 lub G3), sugeruje się wykonanie ponownej elektroresekcji (re-TUR) i pobrania materiału z miejsc, w których znajdował się guz lub guzy wcześniej wycięte. Dzięki temu u około 20% chorych, u których pierwotnie rozpoznano SBC, dochodzi wtórnie do rozpoznania IBC [3] i tym samym do zmiany strategii leczenia.

Rozpoznanie IBC na ogół nie jest trudne. O naciekającym charakterze guza (pT ≥2) świadczy jednoznacznie zajęcie mięśnia wypieracza pęcherza przez nowotwór, rozpoznane na podstawie badania h-p wycinków pochodzących z TURBT. Jednak u chorych, u których rozległy BCa głęboko nacieka mięsień

wypieracz, a zwłaszcza tkanki okołopęcherzowe, można podejrzewać istnienie tego stanu na podstawie szeregu przesłanek klinicznych, których zidentyfikowanie jest możliwe jeszcze przed TURBT. Są nimi wyniki badań obrazowych, wynik cystoskopii oraz wynik badania dwuręcznego, wykonanego bezpośrednio przed TURBT w warunkach zwiotczenia chorego [3,7].

Szczególnym objawem głębokiego naciekania ściany pęcherza przez guz jest poszerzenie górnych dróg moczowych po stronie guza, będące na ogół następstwem objęcia śródściennego odcinka moczowodu przez nowotwór. Zjawisko to można wykryć na podstawie ultrasonografii przezpłokowej (TAUS – transabdominal ultrasound), urografii (IVU – intravenous urography), a także na podstawie tomografii komputerowej (CT – computed tomography) miednicy lub metodą nuklearnego rezonansu magnetycznego protonów (MRI – magnetic resonance imaging) [7,8]. W takiej sytuacji TURBT wykonuje się w celu potwierdzenia złośliwego charakteru guza, przy czym badanie h-p materiału uzyskanego w wyniku tego zabiegu może ujawnić wyłącznie utkanie nowotworowe bez wykazania wśród niego istnienia tkanki mięśnia wypieracza. Trzeba jednak podkreślić, że wartość diagnostyczną w odniesieniu do oceny klinicznego stopnia zaawansowania miejscowego guza pęcherza mają jedynie CT oraz MRI wykonane przed TURBT lub po upływie kilku tygodni od tego zabiegu. Wyniki badań wykonanych w okresie 3-5 tygodni od TURBT należy oceniać krytycznie, bowiem mogą przynieść wynik fałszywie dodatni, tzn. mogą ujawnić obrazy sugerujące głębokie naciekanie ściany pęcherza przez guz, będące w istocie przejawem obrzęku tkanek utrzymującego się po zabiegu [7]. Jakkolwiek u niektórych chorych istnienie IBC można podejrzewać z dużym prawdopodobieństwem na podstawie wyników badań obrazowych, w tym głównie na podstawie CT miednicy, jeśli wykonano ją przed TURBT.

Można zatem zadać pytanie: czy u chorych, będących potencjalnymi kandydatami do cystektomii radykalnej, u których TAUS lub/i IVU, a zwłaszcza CT miednicy, silnie sugerują istnienie rozległego guza głęboko naciekającego ścianę pęcherza, można zastosować inną niż TURBT metodę sprawdzenia, czy guz pęcherza jest rakiem stanowiącym wskazanie do radykalnego leczenia chirurgicznego? Wcześniej przeprowadziliśmy badania wstępne nad możliwością zastosowania do tego celu przezcewkowej biopsji rdzeniowej guza pęcherza wykonanej pod kontrolą cystoskopii (TUcoreBxBT – transurethral core biopsy of the bladder tumor). Niniejsze opracowanie jest raportem z badań nad diagnostyczną przydatnością tej metody u wybranych chorych na BCa.

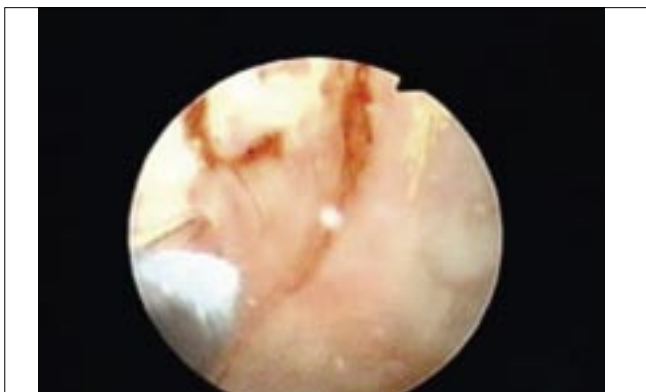
Cel pracy

Autorzy podjęli badania mające na celu sprawdzenie, czy diagnostyczną TURBT u chorych, u których pierwotnie stwierdza się BCa, mającego najpewniej charakter guza głęboko naciekającego ścianę pęcherza, można zastąpić biopsją rdzeniową wykonaną igłą *tru-cut* pod kontrolą cystoskopii.

Materiał i metoda

Badania przeprowadzono u dziewięćdziesięciu sześciu chorych – osiemdziesięciu siedmiu mężczyzn i dziewięciu kobiet – w wieku od 43 do 79 lat (śr. 65), u których na podstawie TAUS i CT miednicy stwierdzono rozległy guz wykazujący cechy głębokiego naciekania ściany pęcherza. U siedemdziesięciu dwóch z nich, wymienione badania wykonano z powodu krwiomoczu, u czternastu z powodu krwiomoczu i dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (częstomocz, bolesność towarzysząca mikcji, bóle w podbrzuszu), u jednego chorego tylko z powodu takich dolegliwości i u dziewięciu z powodu bólów w okolicy lędźwiowej. U dwudziestu dziewięciu chorych TAUS lub/i IVU oraz CT wykazały istnienie jednostronnego lub obustronnego poszerzenia górnych dróg moczowych, związanego z obrazem świadczącym o istnieniu rozległego guza, najpewniej głęboko naciekającego ścianę pęcherza. Wszyscy chorzy byli potencjalnymi kandydatami do CR, jeśli potwierdzono by u nich istnienie IBC. Każdy z nich wyraził wstępnie zgodę na poddanie się tej operacji w razie potwierdzenia pierwotnego podejrzenia IBC. Badania podjęto po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej (Komisja Etyki przy Centralnym Szpitalu Kolejowym SPZOZ w Warszawie Międzyzylesiu, ul. Bursztynowa 2; nr 8/2002 z dnia 16.X.2002 r.).

U wszystkich chorych bezpośrednio przed TURBT wykonano przezcewkową, wielomiejscową biopsję rdzeniową guza igłą tru-cut. TUcoreBxTU i TURBT przeprowadzano w warunkach znieczulenia zewnątrzoponowego. Biopsję rdzeniową wykonywano pod kontrolą cystoskopii, po szczegółowej inspekcji wnętrza cewki i pęcherza moczowego. Do biopsji użyto igły tru-cut 16G długości 40 cm (produkcji własnej) lub 18G długości 48 cm (Quick-Core® Biopsy-Needle) osadzonej w automacie biopsyjnym (Bard® Magnum® Instrument MG1522). Wypełnienie pęcherza w czasie wykonywania TUcoreBxTU było niewielkie. Igłę układano skośnie w stosunku do ściany pęcherza i wkluwano ją w obręb masy guza na niewielką głębokość, a następnie uruchamiano pistolet biopsyjny (ryc. 1). Zawsze pobierano trzy rdzenie tkankowe dobrej jakości z guza. Następnie wykonywano klasyczną TURBT diagnostyczną, uzyskując osobno wycinki z egzofitycznej masy guza, z dna oraz z obrzeża wyciętego obszaru tkanki. U dwudziestu jeden chorych w czasie TURBT pobrano również materiał tkankowy z błony śluzowej pęcherza, wykazującej wygląd nieprawidłowy, który mógł sugerować współistnienie raka śródnabłonkowego.



Ryc. 1. Endoskopowy obraz wnętrza pęcherza moczowego podczas przezcewkowej biopsji tru-cut raka sprawiającego wrażenie głęboko naciekającego błonę mięśniową pęcherza.

Fig. 1. Endoscopic view of transurethral invasive bladder cancer biopsy.

Tab. I. Wyniki oceny patomorfologicznej (h-p) zawartości trzech rdzeni tkankowych uzyskanych u każdego chorego metodą przezcewkowej biopsji guza pęcherza wykonanej igłą tru-cut pod kontrolą cystoskopii.

Table I. Results of the histopathological examinations transurethral biopsy cores of infiltrative bladder cancers from every patient.

Wynik badania h-p	Liczba chorych	Odsetek (%)
1 rdzeń (+) – 2 rdzenie (-)	1	1,04
2 rdzenie (+) – 1 rdzeń (-)	4	4,16
3 rdzenie (+)	91	94,8
Rdzeń (+) – rdzeń zawierający utkanie raka; rdzeń (-) – rdzeń niezawierający utkania raka		

Rdzenie tkankowe oraz materiał pochodzący z TURBT konserwowano i przygotowano do badania h-p w sposób standardowy – preparaty barwiono hematoksyliną i eozyną. Chorych, u których badanie h-p wycinków pochodzących z TURBT potwierdziło istnienie naciekającego raka pęcherza, poddawano CR. Operację tę wykonano u wszystkich chorych. Preparat operacyjny przygotowano do oceny patomorfologicznej w sposób ogólnie przyjęty.

Ocenę przydatności klinicznej biopsji rdzeniowej guza pęcherza sformułowano na podstawie porównania wyników badania h-p rdzeni tkankowych z wynikami badania h-p skrawków uzyskanych metodą TURBT oraz z wynikami badania h-p preparatu operacyjnego. W ocenie uwzględniono typ utkania nowotworowego, cechy głębokiego naciekania ściany przez guz oraz stopień złośliwości guza.

Wyniki

Badanie dwuręczne wykonane przed cystoskopią wykazało wyczuwalny opór, związany z pęcherzem u dwudziestu trzech chorych. U żadnego chorego nie stwierdzono na podstawie tego badania cech sugerujących naciekanie ściany miednicy. Cystoskopia potwierdziła istnienie rozległego guza pęcherza u wszystkich chorych. U pięćdziesięciu ośmiu stwierdzono guz pojedynczy, u trzydziestu ośmiu – guzy mnogie. U czterdziestu chorych guz obejmował jedno, a u jedenastu obydwa ujścia moczowodowe, powodując jednostronne lub obustronne poszerzenie górnych dróg moczowych, stwierdzone wcześniej na podstawie TAUS lub/i IVU oraz CT.

Biopsja rdzeniowa dostarczyła materiału tkankowego, pozwalającego na wiarygodną ocenę h-p u wszystkich chorych. Długość poszczególnych rdzeni tkankowych wynosiła od 8 do 17 mm (śr. 15 mm). Utkanie raka naciekającego mięsień wypieracz tylko w jednym z trzech rdzeni tkankowych stwierdzono u jednego chorego (1,04%), a w dwóch rdzeniach u trzech chorych (4,16%). U pozostałych chorych (94,8%) raka naciekającego wykryto we wszystkich trzech rdzeniach (tab. I). Rdzenie tkankowe, w których nie stwierdzono naciekania błony mięśniowej przez nowotwór (6 rdzeni), zawierały wyłącznie utkanie raka. Niezależnie od tych różnic, potwierdzenie podejrzenia raka pęcherza uzyskano na podstawie TUcoreBxTU u wszystkich badanych.

Badanie h-p rdzeni tkankowych u osiemnastu chorych wykazało utkanie nowotworu oraz naciekające tkankę mięśniową z widoczną okołopecherzową tkanką tłuszczową bez nacieku

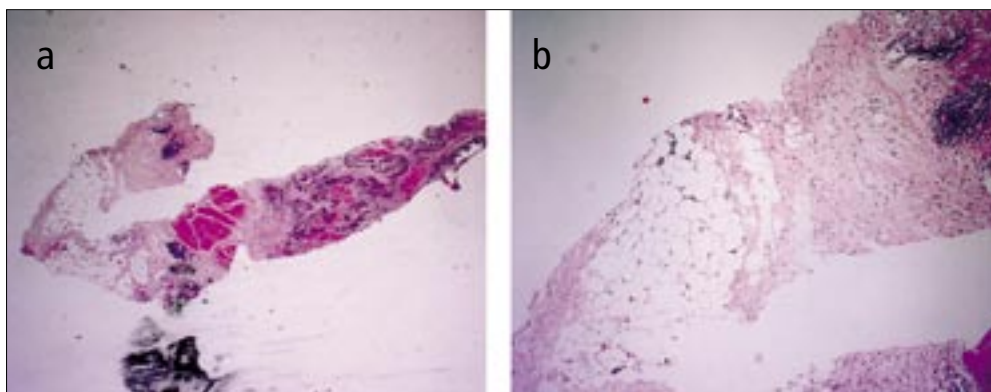
Tab. II. Typy utkania raka pęcherza moczowego rozpoznane na podstawie badania histopatologicznego materiału pochodzącego z biopsji rdzeniowej guza (TUcoreBxBT), z przezcewkowej elektroresekcji guza (TURBT) oraz badania preparatu uzyskanego po cystektomii radykalnej (RC).

Table II. Types of infiltrative bladder cancer based on histopathological examinations specimens from transurethral biopsy (TUcoreBxBT), transurethral resection of the tumor (TURBT) and radical cystectomy (RC).

Typ utkania raka	Liczba		
	TUcoreBxBT	TURBT	RC
TCC	80	80	75
TCC + SCC	12	12	17
SCC	3	3	3
AC	1	1	1

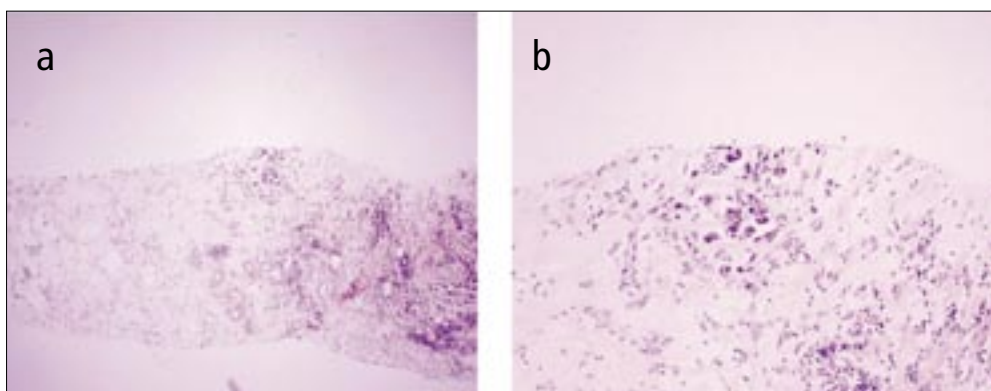
TCC – rak przejściowonabłonkowy, TCC + SCC – rak przejściowonabłonkowy z przekształceniem płaskonabłonkowym, SCC – rak płaskonabłonkowy, AC – rak gruczolowy

raka (ryc. 2 a,b), a u czterdziestu ośmiu utkanie nowotworu z sąsiadującą z nim tkanką okołopęcherzową (ryc. 3 a,b) – patolog jednoznacznie stwierdził, że w preparatach widać wyraźne naciekanie błony mięśniowej lub/i tkanki okołopęcherzowej. U pozostałych trzydziestu chorych rdzenie tkankowe objęły raka i błonę mięśniową z naciekiem nowotworu bez tkanek okołopęcherzowych (ryc. 4 a-c).



Ryc. 2. Rdzeń tkankowy uzyskany metodą przezcewkowej biopsji tru-cut, wykonanej w warunkach klinicznych (TUcoreBxBT), zawierający utkanie nowotworu naciekające tkankę mięśniową z widoczną okołopęcherzową tkanką tłuszczową bez nacieku raka (barwienie HE; a – pow. 12,5x, b – pow. 40x).

Fig. 2. Histopathological view of the invasive bladder cancer tru-cut biopsy specimen Perivesical tissue without cancer infiltration (a – enlarged 12.5x, H/E; b – enlarged 40x).



Ryc. 3. Rdzeń tkankowy uzyskany metodą przezcewkowej biopsji tru-cut, wykonanej w warunkach klinicznych (TUcoreBxBT) zawierający utkanie raka przejściowonabłonkowego G3 naciekającego miesiń wypieracz i sąsiadującą z nim tkanką okołopęcherzową (barwienie HE, a – pow. 40x, b – pow. 100x).

Fig. 3. Transurethral advanced bladder tumor biopsy core with G3 transitional cell cancer type infiltrating detrusor and perivesical tissue (a – enlarged 40x, H/E; b – enlarged 100x).

Tab. III. Wyniki oceny złośliwości raka pęcherza moczowego (BCa) dokonanej na podstawie badania histopatologicznego wycinków pochodzących z biopsji rdzeniowej (TUcore-BxBT) i elektroresekcji przezcewkowej guza (TURBT) oraz badania usuniętego pęcherza (RC).

Table III. Results of the infiltrative bladder cancer grading (G) based on histopathological examinations transurethral biopsy (TUcoreBxBT) cores, transurethral resection (TURBT) slices and radical cystectomy (RC) specimens.

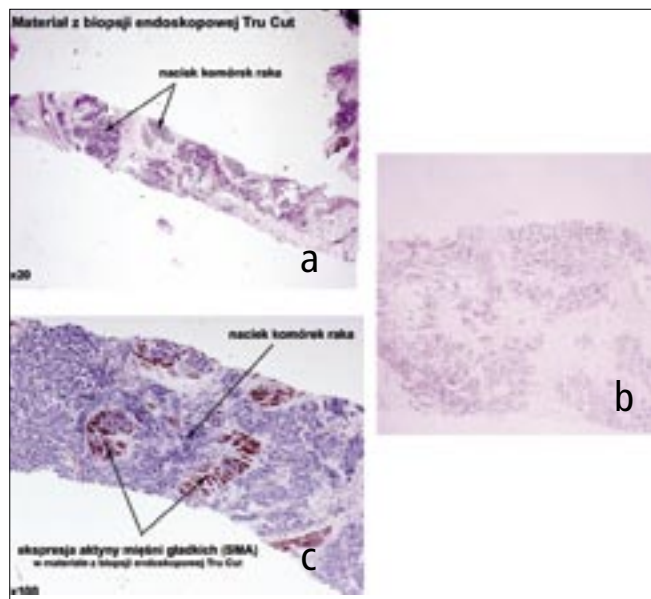
Typ utkania BCa	Złośliwość	Liczby chorych		
		TUcoreBxBT	TURBT	RC
TCC	G2	31	31	27
	G3	49	49	48
TCC + SCC	G2	2	2	3
	G3	10	10	14
SCC	G2	3	3	3
	G3	–	–	–
AC	G2	1	1	1
	G3	–	–	–

TCC – rak przejściowonabłonkowy, TCC + SCC – rak przejściowonabłonkowy z przekształceniem płaskonabłonkowym, SCC – rak płaskonabłonkowy, AC – rak gruczolowy.

U dziewięćdziesięciu dwóch chorych na podstawie TUcoreBxBTU stwierdzono raka przejściowonabłonkowego (TCC – *transitional cell carcinoma*) – w tej liczbie u dwunastu

z przekształceniem płaskonabłonkowym, u trzech raka płaskonabłonkowego (SCC – *squamous cell carcinoma*) i u jednego – raka gruczolowego (AC – *adenocarcinoma*) (tab. II). Złośliwość TCC oceniono na podstawie badania rdzeni tkankowych jako G2 u trzydziestu jeden chorych oraz jako G3 u czterdziestu dziewięciu chorych. Złośliwość TCC z komponentem SCC przedstawiała się odpowiednio u trzech i u jednego chorego (tab. III).

Na podstawie badania h-p wycinków pochodzących z TURBT stwierdzono TCC u dziewięćdziesięciu dwóch chorych, przy czym u dwunastu z nich z przekształceniem płaskonabłonkowym. U trzech chorych wykryto wyłącznie raka płaskonabłonkowego i u jednego wyłącznie raka gruczolowego (tab. II). Anaplazję średniego stopnia (G2) lub dużego stopnia (G3) rozpoznano odpowiednio u trzy-



Ryc. 4. Rdzeń tkankowy uzyskany metodą przezcewkowej biopsji tru-cut wykonanej w warunkach klinicznych (TUcoreBxBT) zawierający utkanie raka przejściowonabłonkowego G3 naciekającego mięśni wypieracza, a – barwienie HE, powiększenie 20x, b – barwienie HE, pow. 100x, c – badanie immunohistochemiczne met. DAB, ekspresja aktywny mięśnia gładkich (SMA) w materiale z biopsji endoskopowej Tru Cut (pow. 100x).

Fig. 4. Transurethral advanced bladder tumor biopsy core with G3 transitional cell cancer type infiltrating detrusor (a – enlarged 20x, H/E ; b – enlarged 100 H/Ex, c – immunohisto-chemical staining (LAB) to assess the presence of smooth muscle actin, enlarged 100x).

dziestu jeden i czterdziestu dziewięciu chorych na TCC oraz u dwóch i dziesięciu chorych na TCC z przekształceniem płaskonabłonkowym. U trzech chorych dotkniętych wyłącznie rakiem płaskonabłonkowym stwierdzono anaplazję średniego stopnia (G2). U jednego chorego dotkniętego rakiem gruczołowym wykazano anaplazję średniego stopnia (G2) (tab. III). Badanie wycinków pochodzących z TURBT wykazało naciekanie mięśnia wypieracza przez guz u wszystkich chorych oraz naciekanie tkanki okołopęcherzowej u dwóch chorych.

Badanie preparatów operacyjnych wykazało wyłącznie TCC u siedemdziesięciu pięciu chorych i TCC z przekształceniem płaskonabłonkowym u siedemnastu chorych. U trzech chorych wykryto wyłącznie raka płaskonabłonkowego i u jednego wyłącznie raka gruczołowego (tab. II). Złośliwość TCC oceniono

jako G2 lub G3 odpowiednio u dwudziestu siedmiu i u czterdziestu ośmiu chorych. Anaplazję średniego stopnia (G2) raka płaskonabłonkowego i raka gruczołowego stwierdzono odpowiednio u trzech i u jednego chorego (tab. III).

Stopień zaawansowania patologicznego (pT), oceniony na podstawie badania h-p usuniętego pęcherza, przedstawia tabela IV. Raka o zaawansowaniu pT2 lub pT3-4 w przypadku TCC (w tym także z przekształceniem płaskonabłonkowym) rozpoznano odpowiednio u ośmiu i u sześćdziesięciu czterech chorych. Zaawansowanie raka płaskonabłonkowego oceniono

Tab. IV. Stopień zaawansowania patologicznego (pT) raka pęcherza oceniony na podstawie badania histopatologicznego preparatu pochodzącego z cystektomii radykalnej.

Table IV. Pathological stages (pT) of the bladder cancers based on microscopic examinations radical cystectomy specimens.

Typ utkania raka	Stopień patologicznego zaawansowania guza	Liczba chorych
Wyłącznie TCC	pT2	26
	pT3a	28
	pT3b	12
	pT4a	9
TCC z przekształceniem SCC	pT2	2
	pT3a	6
	pT3b	8
Wyłącznie SCC	pT4a	1
	pT2	–
	pT3a	–
Wyłącznie AC	pT3b	2
	pT4a	1
	pT2	–
Wyłącznie AC	pT3a	1
	pT3b	–
	pT4a	–
Razem		96

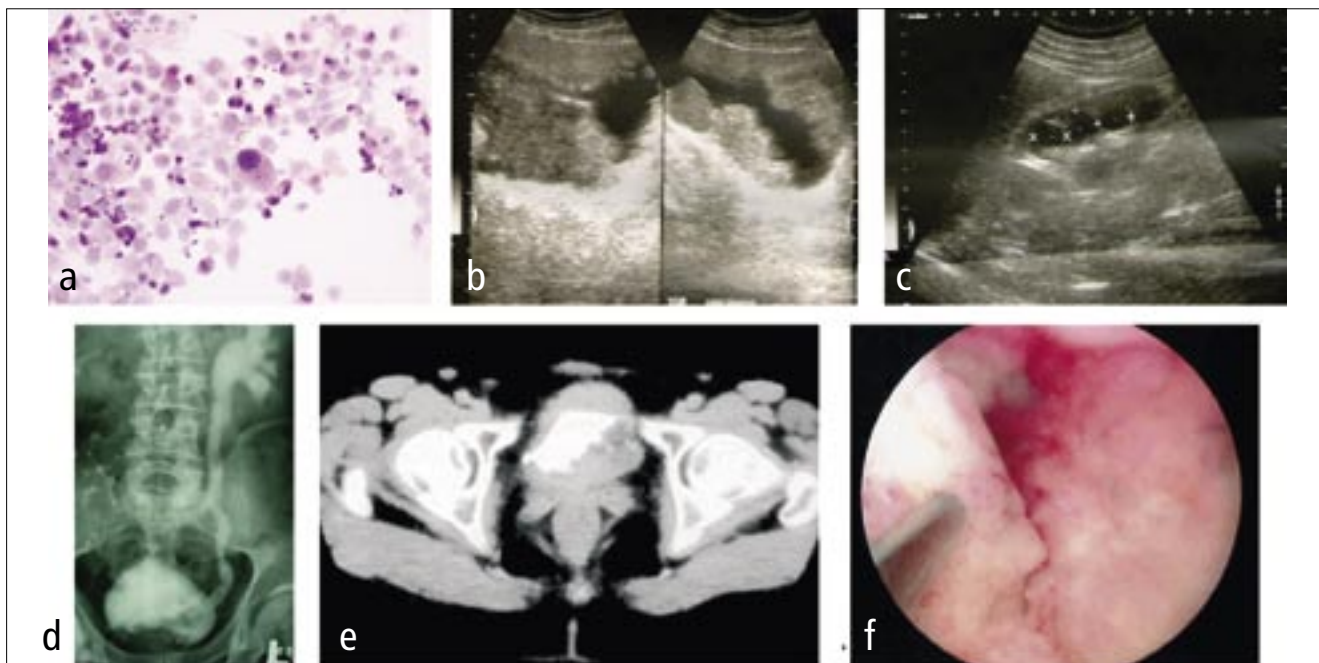
TCC – rak przejściowonabłonkowy, SCC – rak płaskonabłonkowy, AC – rak gruczołowy

Tab. V. Porównanie wyników oceny histopatologicznej biopsji tru-cut pęcherza moczowego z wynikami wycinków pochodzących z przezcewkowej elektroresekcji i preparatami po cystektomii radykalnej.

Table V. Comparison

Wynik oceny histologicznej rdzeni tkankowych pobranych metodą TUcoreBxBT (n)	Liczba rdzeni tkankowych z obecnością raka, pobranych metodą TC-BT/liczba wszystkich rdzeni (n)	Wynik oceny histopatologicznej wycinków pochodzących z TURBT (n)	Wynik oceny histologicznej preparatów z CR (n)
TCC G2 ... (31) TCC G3 ... (49)	1/3 ... (1) 2/3 ... (2) 3/3 ... (77)	TCC G2 ... (31) TCC G3 ... (49)	TCC G2 ... (27) TCC G3 ... (48) TCC / SCC G2 ... (1) TCC / SCC G3 ... (4)
TCC/SCC G2 ... (2) TCC/SCC G3 ... (10)	2/3 (1) 3/3 (11)	TCC/SCC G2 ... (2) TCC/SCCG3 ... (10)	TCC/SCC G2 ... (2) TCC/SCC G3 ... (10)
SCC G2 ... (3)	2/3 (1) 3/3 (2)	SCC G2 ... (3)	SCC G2 ... (3)
AC G2 ... (1)	3/3 (1)	AC G2 ... (1)	AC G2 ... (1)

TUcoreBxBT – biopsja tru-cut guza pęcherza moczowego, TCC – rak przejściowonabłonkowy pęcherza moczowego, SCC – rak płaskonabłonkowy, AC – rak gruczołowy, TURBT – elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego, n – liczba chorych, CR – radykalna cystektomia



Ryc. 5a. Cytologia osadu moczu: rak przejściowonabłonkowy pęcherza moczowego G3; znamienne powiększone, hyperchromatyczne i pleomorficzne jądra komórkowe komórek raka; nieregularnie rozmiesz mucyny śródkomórkowej, barwienie HE, pow. 200x; **b** – ultrasonografia przezpowłokowa (TAUS) tego samego chorego, co na ryc. 5a – rozległe zmiany nowotworowe naciekające całą grubość ściany pęcherza, **c** – TAUS u tego samego chorego, co na ryc. 5a,b – poszerzenie układu kielichowo-miedniczki nerki lewej spowodowane nacieczeniem odcinka śródściennego przez nowotwór, **d** – IVU tego samego chorego, co na ryc. 5a-c – poszerzenie górnych dróg moczowych, moczowodu lewego na całej długości i ubytek wypełnienia moczu cieniującego w pęcherzu moczowym; **e** – CT tego samego chorego, co na rycinach 5a-d – guz nacieka całą grubość tylnej i lewej ściany pęcherza, **f** – cystoskopia tego samego chorego, co na ryc. 5a-e – igła tru-cut wkłuta w rozległą, płasko-wyniosłą, przysadziłą masę nowotworową „uszywniającą” ścianę i silnie sugerującą raka naciekającego.

Fig. 5a. Cytological examination: transitional cell cancer G3: enlarged, hyperchromatic and pleomorphic cancer cells nuclei; irregular nuclear chromatin; cytoplasmatic vacuoles with in-tracellular mucin, H/E, enlarged 200x; dominal ultrasound of the 5a-b patient: dilatation 5a-c patient: significant loss of contrast urine in the bladder, significant ureterohydronephrosis on the left side, urographic afuntion of the right kidney; 5e: computed tomography of the same, 5a-d patient: tumor in-volved whole post wide tumor, strongly suggested infiltrative bladder cance.

no na pT3b u dwóch chorych, a pT4a – u jednego chorego. W przypadku raka gruczołowego stopień zaawansowania patologicznego wynosił pT3a. Przerzuty raka w węzłach chłonnych miednicy rozpoznano histopatologicznie u siedemdziesięciu siedmiu chorych. U pozostałych węzły chłonne nie zawierały komórek nowotworowych.

Zgodność oceny charakteru utkania BCa, dokonanej na podstawie badania rdzeni tkankowych oraz na podstawie badania wycinków pochodzących z TURBT, uzyskano u wszystkich chorych (100%). Porównanie ocen typu histologicznego raka dokonanych na podstawie badania rdzeni tkankowych oraz preparatów po CR wykazało zgodność u pięćdziesięciu sześciu chorych (96,6%) (tab. II). Zgodność oceny stopnia złośliwości (G) materiału pochodzącego z TuCoreBxTU i TURBT stwierdzono u wszystkich chorych (100%), zaś zgodność oceny tej cechy w rdzeniach tkankowych i preparatach po CR u dziewięćdziesięciu trzech (95%) chorych. U trzech chorych (5%) stwierdzono niedoszacowanie stopnia anaplazji komórkowej w rdzeniach tkankowych (G 2) w stosunku do anaplazji raka ocenionej po CR (G3) (tab. III).

Porównanie wyników oceny histopatologicznej biopsji tru-cut pęcherza moczowego z wynikami wycinków pochodzących z przezcewkowej elektroresekcji i preparatami po cystektomii radykalnej przedstawiono w tabeli V.

Nie obserwowano powikłań, które można by wiązać z TuCoreBxTU. Krwawienie z wkłucia igły tru-cut było znikome lub nie

występowało. U żadnego chorego nie było potrzeby koagulowania miejsc wkłucia igły.

Dyskusja

Motywy do podjęcia badań nad przydatnością, skutecznością i bezpieczeństwem TuCoreBxTU wykonanej w warunkach klinicznych u chorych na BCa, sprawiającego wrażenie guza głęboko naciekającego ścianę pęcherza, były uzyskane przez autorów tej pracy wyniki badań doświadczalnych, przeprowadzonych na trzydziestu pęcherzach moczowych usuniętych metodą cystektomii radykalnej z powodu raka inwazyjnego (pT \geq 2) [9]. Chorych, od których uzyskano preparaty ocenione w ramach badania doświadczalnego, zakwalifikowano do CR na podstawie standardowych badań przeprowadzanych przed operacją. Materiał badany podzielono na dwie równe podgrupy. W pierwszej wykonano biopsję rdzeniową pod kontrolą wzroku po otwarciu usuniętego pęcherza moczowego. Do biopsji wykorzystano igłę tru-cut 18G do biopsji sterczą osadzoną w pistolecie biopsyjnym. W każdym przypadku wykonywano trzy nakłucia w miejscu widocznego guza lub łoża (owrzodzenia) po wykonanej uprzednio, niedoszczętej TURBT. W drugiej grupie biopsję rdzeniową wykonano również po usunięciu pęcherza, jednak pod kontrolą cystoskopii (cystoskop wprowadzono przez kikut cewki uszczelniony podwiązką i pęcherz wypełniono płynem płuczącym). Wyniki badań doświadczalnych wykazały, że mate-

riał tkankowy pochodzący z biopsji rdzeniowej guza pęcherza nadaje się w pełni do oceny h-p i pozwala na potwierdzenie naciekającego charakteru guza oraz na dokonanie oceny stopnia jego złośliwości [9,10,11]

Wyniki wspomnianego badania doświadczalnego zachęciły nas do zastosowania TuCoreBxTU w warunkach klinicznych. Byliśmy przy tym świadomi, że TuCoreBxBT można wykonać jedynie u starannie wybranych chorych, u których TAUS lub/IVU oraz CT silnie sugerują głębokie naciekanie ściany pęcherza przez nowotwór, i u których występuje poważne domniemanie, że trzeba będzie ich poddać cystektomii radykalnej.

Zasadniczym sposobem oceny stopnia zaawansowania miejscowego BCa (odróżnienia guzów naciekających błonę mięśniową od guzów powierzchniowych) jest badanie h-p wycinków pochodzących z odpowiednio głębokiej, „frakcjonowanej” TURBT [6,7]. Określanie zaawansowania guza metodami obrazowymi nie jest pewne i ma wartość jedynie uzupełniającą [7], jednak wiarygodność CT w przypadku głębokiego zajęcia ściany pęcherza i tkanki okołopęcherzowej przez guz jest dość duża – ocenia się ją na 50-80% [8]. Domniemanie głębokiego naciekania ściany pęcherza przez guz, powzięte na podstawie badań obrazowych, może zostać „wzmocnione” w czasie cystoskopii, jeśli wykazuje ona lity i spoisty guz, nie mający charakteru brodawkowego oraz jeśli guz powoduje usztywnienie ściany pęcherza.

Typowy przykład chorego, u którego TuCoreBxBT może znaleźć zastosowanie, jest zatem następujący (ryc. 5 a-e): pierwszym objawem choroby był makroskopowy krwimocz ze skrzepami. Krwimocz ustąpił przed zgłoszeniem się chorego do urologa i tym samym nie zmusił do doraźnego wykonania zabiegu przecewkowego w celu opanowania krwawienia; u chorego wykonano badanie cytologiczne osadu moczu oraz TAUS – badanie cytologiczne wykazało obecność komórek o dużej anaplazji (ryc. 5a), zaś TAUS ujawniła masę związaną ze ścianą pęcherza (ryc. 5b) i poszerzenie górnych dróg moczowych (ryc. 5c). IVU wykonana bezpośrednio po TAUS potwierdziła istnienie guza obejmującego dolną ścianę pęcherza moczowego, poszerzenie moczowodu na całej długości i wodonercze (ryc. 5d). Na tej podstawie zdecydowano wykonać CT miednicy i jamy brzusznej – badanie potwierdziło istnienie rozległego guza obejmującego dolną i lewą ścianę pęcherza (ryc. 5e), wobec tego powzięto poważne podejrzenie, że guz ma charakter naciekający. Chorego uprzedzono, że prawdopodobnie będzie wymagał radykalnego leczenia chirurgicznego i chory wstępnie je zaakceptował; wykonano cystoskopię w znieczuleniu i w warunkach zwiotczenia – na podstawie badania dwuręcznego – stwierdzono opór związany z ruchomą ścianą pęcherza, zaś cystoskopia wykazała masywny, lity guz zajmujący część trójkąta pęcherza wraz z ujściem moczowodowym po stronie wodonercza. Można zatem domniemywać, że u chorego występuje zaawansowany rak pęcherza, którego leczeniem z wyboru powinna być cystektomia radykalna. Ostateczną decyzję co do jej wykonania można będzie podjąć po uzyskaniu histopatologicznego potwierdzenia, że guz ma utkanie raka – potwierdzenie można uzyskać po przeprowadzeniu oceny H-P wycinków pobranych z guza metodą TuCoreBxBT (ryc. 5f).

Należy podkreślić, że TuCoreBxBT nie może być zastosowana w przypadku istotnych wątpliwości co do klinicznego stopnia zaawansowania guza, ani u chorych, u których przewiduje się możliwość leczenia metodą radioterapii, wymagającą uprzednie-

go zmniejszenia masy nowotworu (debulking) [13]. Wykonania TuCoreBxBT nie można również postulować, jeśli przewiduje się poddanie chorego neoadjuwantowej chemioterapii (NA-ChTx) przed CR, bowiem zmniejszenie masy guza poprzedzające rozpoczęcie systemowego leczenia chemicznego ma również korzystny wpływ na jego skuteczność [14]. Trzeba jednak zaznaczyć, że klasyczne wskazania do NA-ChTx występują rzadko [15], choć w ostatnim czasie uzyskano dane, przemawiające na korzyść jej stosowania u większego odsetka chorych kwalifikowanych do CR niż przed kilku laty [16,17].

Wprawdzie przedstawione wskazania do TuCoreBxBT wydają się przekonujące, jednak metoda ta może budzić wątpliwości. Wynikają one z potencjalnego ryzyka związanego z domniemanym prawdopodobieństwem wszczęcia komórek nowotworowych w obręb niezmiennych tkanek znajdujących się wzdłuż kanału wkłucia igły, zwłaszcza jeśli igła przenika do przestrzeni okołopęcherzowej. Ryzyka rozsiewu nowotworu, związanego z biopsją rdzeniową, nie jesteśmy w stanie ocenić. Należy jednak przywołać rozważania, które towarzyszyły stosowaniu głębokiej i rozległej TUR naciekających guzów pęcherza, obejmującej całą jego ścianę i mającej na celu „radykalne” wycięcie guza przed zastosowaniem miejscowej lub systemowej chemioterapii, stanowiącej wraz z TUR metodę leczenia mającą stworzyć szansę zachowania pęcherza (bladder sparing treatment) [18]. W opracowaniach dotyczących tej strategii leczenia podkreśla się, że ryzyko rozsiewu nowotworu związane z „agresywną” TURBT można pominąć [19]. Jeśli tak, to zapewne nie jest ono istotne w przypadku TuCoreBxBT, aczkolwiek nasze obserwacje nie stwarzają podstaw do rozstrzygnięcia tej kwestii. Wydaje się jednak, że ryzyko wszczęcia komórek nowotworowych poza pęcherz lub „zawleczenia” ich do naczyń żylnych w czasie TuCoreBxBT nie powinno przewyższać ryzyka, które pod tym względem stwarza rozległa, „pełnościenna” TURBT. Warto przy tym wspomnieć, że przezodbytnicza biopsja rdzeniowa gruczołu krokowego, stanowiąca powszechnie przyjętą metodę rozpoznawania raka stercza, stwarza pewne (niewielkie) niebezpieczeństwo rozsiewu nowotworu [8], niemniej jego istnienie nie powoduje odstąpienia od stosowania tej metody w przypadku podejrzenia raka.

Inną wątpliwością, którą może budzić TuCoreBxBT, jest ryzyko nakłucia jamy otrzewnej i jelita przez igłę tru-cut. Oczywiście, nie można zaprzeczyć, że ryzyko tego rodzaju istnieje. Można je jednak wyeliminować, jeśli TuCoreBxBT wykonuje się we właściwy sposób. Polega on na nakłuciu guza w warunkach wypełnienia pęcherza niewielką ilością płynu, co powoduje, że ściana pęcherza jest dość gruba, oraz na ułożeniu igły skośnie w stosunku do ściany pęcherza (ryc. 5f).

Z naszych obserwacji wynika, co oczywiste, że TuCoreBxBT jest zabiegiem wyraźnie mniej inwazyjnym od standardowej TURBT diagnostycznej, zwłaszcza jeśli wykonuje się ją w przypadku guza głęboko naciekającego ścianę pęcherza. TURBT może spowodować wystąpienie powikłań, np. krwawienia w czasie i po zabiegu lub/i przebicia ściany pęcherza [5]. Nasze dotychczasowe spostrzeżenia wskazują, że TuCoreBxBT nie wywołuje powikłań istotnych klinicznie.

Przedstawione wyniki TuCoreBxBT, zastosowanej u starannie dobranych chorych, u których istniało ewidentne podejrzenie naciekania błony mięśniowej przez raka powzięte na podstawie badań obrazowych wykonanych przed cysto-

skopią, świadczą, że metodę tę można uznać za przydatną w szczególnych – wyżej opisanych – sytuacjach klinicznych. Badania wykazały bowiem, że dzięki TUcoreBxBT można uzyskać reprezentatywny materiał tkankowy do oceny h-p, a także że na jej podstawie można wiarygodnie określić zarówno typ utkania nowotworu (zgodność z oceną wycinków pochodzących z TURBT oraz z oceną preparatu operacyjnego wyniosła odpowiednio 100% i 94,8%) i jego złośliwość (zgodność z oceną wycinków pochodzących z TURBT oraz z oceną preparatu operacyjnego wyniosła odpowiednio 100% i 93,7%), jak również potwierdzić, że rak nacieka błonę mięśniową pęcherza lub szerzy się pozapęcherzowo. Warto również podkreślić, że TUcoreBxBT pozwala uzyskać materiał tkankowy doskonałej jakości, niezawierający zmian będących następstwem termicznego skoagulowania tkanki, obserwowanych w wycinkach pochodzących z TURBT.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono doniesień na temat TUcoreBxBT wykonanej w sposób zastosowany przez nas. Niemniej Hoshi i wsp. [20] opisali biopsję rdzeniową pęcherza moczowego wykonywaną przezskórnie pod kontrolą TAUS oraz przezcewkową biopsję rdzeniową wykonywaną z użyciem nefroskopu u chorych poddanych neoadjuwantowemu leczeniu metodą chemioterapii bądź napromieniania z pól zewnętrznych z powodu miejscowo zaawansowanego raka pęcherza. Potwierdzili oni wiarygodność metody w określaniu stopnia zaawansowania raka i ocenie wyników leczenia neoadjuwantowego. Ponadto Malmstrom i wsp. [21] zastosowali przezskórną biopsję rdzeniową pęcherza moczowego pod kontrolą tomografii komputerowej w celu uzyskania wartościowego materiału (długi preparat, bez fragmentacji) do badania mikroskopowego.

Uzyskanie przez nas wyniki nie upoważniają do twierdzenia, że TUcoreBxBT może zastąpić diagnostyczną TURBT u wszystkich chorych. Stosowanie TUcoreBxBT może być uzasadnione wyłącznie u dobranych chorych na BCa, sprawiającego wyraźne wrażenie guza naciekającego. Metodę tę zastosowaliśmy tylko u chorych spełniających wszystkie opisane wcześniej kryteria i jej wartość poddaliśmy weryfikacji, wykonując standardową TURBT. Sądzymy, że zgromadzone przez nas obserwacje upoważniają do wykorzystania TUcoreBxBT, jako jedyne sposobu mającego na celu potwierdzenie istnienia miejscowo zaawansowanego BCa, zwłaszcza u chorych, u których jest ono warunkiem wykonania CR ratującej życie (ang. salvage), której celem jest usunięcie pęcherza dotkniętego rozległym, znacznie zaawansowanym rakiem, powodującym uporczywe krwawienie i nasilone dolegliwości. Nie można zaprzeczyć, że u niewielkiej, ściśle określonej grupy chorych TUcoreBxBT pozwala ona potwierdzić wskazania do CR szybko, tanio, skutecznie i bezpiecznie. Dlatego wydaje się, że zastosowanie TUcoreBxBT może przyczynić się do zmniejszenia inwazyjności oraz istotnego uproszczenia postępowania diagnostycznego, mającego na celu określenie stopnia zaawansowania nowotworu przed cystektomią radykalną u wybranych chorych.

Wnioski

Przezcewkowa biopsja rdzeniowa guza, sprawiającego wrażenie głęboko naciekającego ścianę pęcherza, umożliwia uzyskanie reprezentatywnego materiału do badania histopatologicznego.

Przezcewkowa biopsja rdzeniowa tru-cut, wykonana pod kontrolą endowizji, jest zabiegiem trwającym krótko, skutecznym, bezpiecznym, łatwym do przeprowadzenia oraz istotnie mniej inwazyjnym w porównaniu z rozległą elektroresekcją przezcewkową guza pęcherza naciekającego błonę mięśniową.

Jakość materiału przeznaczonego do badania histopatologicznego uzyskanego metodą biopsji tru-cut przewyższa jakość materiału po elektroresekcji przezcewkowej u chorych z naciekającym rakiem pęcherza moczowego.

Piśmiennictwo/References

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarnowski W, Zatoński W: *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku. Cancer in Poland 2000*. Krajowy Rejestr Nowotworów. Centrum Onkologii, Warszawa 2003, 81-87.
2. Messing EM, Young TB, Hunt VB et al: *Comparison of bladder cancer outcome in men undergoing hematuria home screening versus those with standard clinical presentations*. Urology 1995, 45 (3), 387-397.
3. Oesterlinck W, Lobel B, Jakse G et al: *Guidelines on Bladder Cancer*, EAU Guidelines, 2002, 3-30.
4. Messing E, Catalona W: *Urothelial tumors of the urinary tract: Campbell's Urology*. W. B. Saunders Company 1997: Vol 1, 2327-2410.
5. Chłosta P: *Leczenie powierzchniowego raka pęcherza moczowego*, w: Borówka A (red): *Wykłady z urologii*, t. II, PTU 2003: 126-143.
6. Kolozy Z: *Histopathological 'self control' in transurethral resection of bladder tumors*. Br J Urol 1991, 67, 162-164.
7. Chłosta P, Antoniewicz AA, Szopiński T i in: *Ocena porównawcza przydatności ultrasonografii przezpowłokowej tomografii komputerowej oraz jądrowego rezonansu magnetycznego do oceny stopnia zaawansowania raka pęcherza moczowego u chorych poddanych cystektomii radykalnej*. Urol Pol 2004, 2, 20-24.
8. Sachs MD, Chan Th, Solomon SB et al: *Diagnosis and Diagnostic Pitfalls in Urothelial Bladder Cancer* in: Droller MJ (ed): *American Cancer Society Atlas of Clinical Oncology: Urothelial tumors*. Hamilton, London, BC Decker Inc 2004 (6), pp73-91.
9. Szopiński T, Chłosta P, Dzik T et al: *Ocena przydatności biopsji tru-cut do określania stopnia zaawansowania raka pęcherza moczowego. Badanie doświadczalne*. Urol Pol 2003, 1, 50-55.
10. Szopiński T, Chłosta P, Dzik T et al: *Usefulness of endoscopic core biopsy of invasive bladder cancer. The experimental study*. J Urol, Suppl 2003, 169 (4), 501-502.
11. Chłosta P, Szopiński T, Antoniewicz AA et al: *A The usefulness of tru-cut biopsy in clinical staging of bladder cancer*. J Urol Suppl 2006, 175 (4), 401-402.
12. Chłosta P, Szopiński T, Antoniewicz AA et al: *Comparison of the quality tru-cut biopsy and transurethral resection of the bladder tumour specimens to clinical staging bladder cancer* J Urol. Suppl. 2007, 177 (4), 551.
13. Holmang S, Hedelin H, Borghede G, Johansson SL: *Long-term followup of a bladder carcinoma cohort: questionable value of radical radiotherapy*. J Urol 1997, 157, 1642-1646.
14. Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS et al: *Selective bladder preservation by trimodality therapy for patients with muscularis propria-invasive bladder cancer and who are cystectomy candidates – the Massachusetts General Hospital and Radiation Therapy Oncology Group experiences*. Semin Radiat Oncol 2005, 15, 36-41.
15. Kuczyk M, Turkeri L, Hammerer P, Ravery V: *European Society for Oncological Urology: Is there a role for bladder preserving strategies in the treatment of muscle-invasive bladder cancer?* Eur Urol 2003, 44, 57-64.

16. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R et al: *Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results*. J Clin Oncol 2002, 20, 3061-3071.
17. Coen JJ, Zietman AL, Kaufman DS, Shipley WU: *Benchmarks achieved in the delivery of radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer*. Urol Oncol 2007, 25, 76-84.
18. Hall RR, Evans RG, Pritchett CJ, Price DA: *Combination chemotherapy for advanced bladder cancer*. Br J Urol 1982 54 (1), 16-19.
19. Salagowsky AI, Koenemann AS: *Bladder sparing approaches in treatment of muscle-invasive bladder cancer*, in Droller MJ (ed): American Cancer Society Atlas of Clinical Oncology: Urothelial tumors. Hamilton, London, BC Decker Inc 2004 (16), pp 290-310.
20. Hoshi S, Ono K, Suzuki K et al: *Trans-urethral whole layer core biopsy for detection of residual tumor after neoadjuvant therapy in invasive bladder cancer*. Urol Oncol 2001,6 (3), 85-89.
21. Malmstrom PU, Lonnemark M, Busch C, Magnusson A: *Staging of bladder carcinoma by computer tomography-guided transmural core biopsy*. Scand J Urol Nephrol 1993, 27 (2), 193-198.

Adres do korespondencji/Correspondence

Piotr Chłosta
Świętokrzyskie Centrum Onkologii
Oddział Urologii
ul. S. Artwińskiego 3
25-734 Kielce
tel. (041) 367 47 74
piotr.chlosta@pharmanet.com.pl

Podwieszenie cewki moczowej taśmą wyprowadzoną przez otwory zasłonowe jako nowa metoda leczenia nietrzymania moczu u mężczyzn

Transobturator male sling. New option of incontinence treatment

Zbigniew Wolski, Magdalena Mikulska-Jovanović

Katedra i Klinika Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Dziecięcej Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu

Słowa kluczowe/key words

cewka moczowa męska ▶ nietrzymanie moczu u mężczyzn ▶ podwieszenie cewki ▶ taśma male urethra ▶ male incontinence ▶ urethrosuspensio ▶ sling

Streszczenie

Nietrzymanie moczu to najbardziej niekorzystne następstwo operacji stercza i tylnej cewki moczowej. Standardem postępowania leczniczego jest implantacja sztucznego, hydraulicznego zwieracza cewki moczowej. Udoskonalenie techniki chirurgicznej, taśm i wyniki terapii tą metodą kobiet, skłoniły do zastosowania jej również u mężczyzn. Przedstawiono chorego na nietrzymanie moczu, które powstało po radykalnej prostatektomii, leczonego z powodzeniem podwieszeniem cewki moczowej taśmą I-STOP TOMS, wyprowadzonej przez otwory zasłonowe.

Summary

Incontinence is the worst complication after prostate and urethra operations. Implantation of artificial sphincter is the best and standard treatment. The improvement of surgical technique and excellent results of women slings, are the reason for new male tapes to come back. We present a case of patient with post-prostatectomy incontinence successfully treated with the transobturator sling.

Wprowadzenie

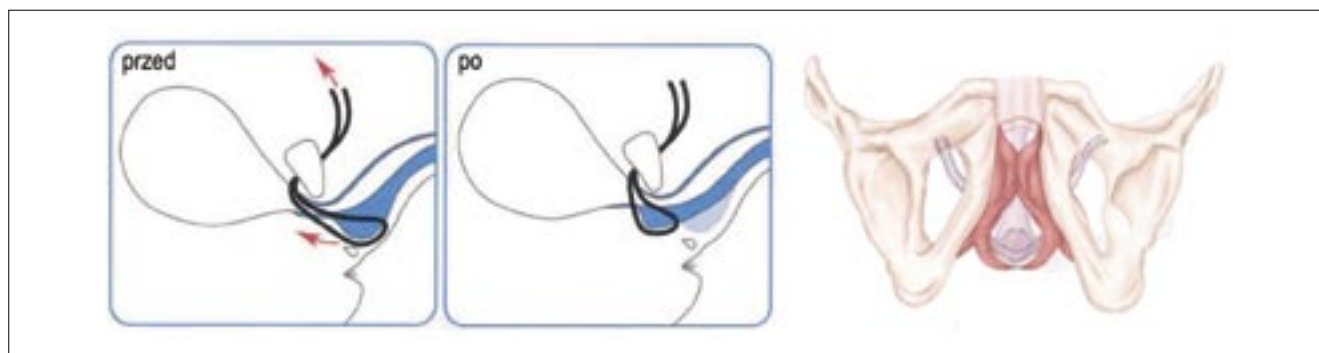
Różne postaci nietrzymania moczu występują u 5-20% mężczyzn po radykalnej prostatektomii i rzadziej po operacjach z powodu przerostu łagodnego stercza i zwężenia cewki [1,2,3,4]. Standardem postępowania leczniczego jest implantacja sztucznego, hydraulicznego zwieracza cewki moczowej, przynosząca poprawę u 80-90% pacjentów [1,2,5,6]. Metody zwiększające opór cewkowy przez ucisk cewki ciałami jamistymi prącia lub podwieszeniem cewki szwami, wstrzyknięciami okołocewkowymi różnych preparatów, stosowane przed erą sztucznego zwieracza cewki, przynosiły poprawę u mniej niż 50% mężczyzn, i to zwykle na krótko [2,7]. Operacje typu sling z zastosowaniem beznapięciowych taśm wyprowadzonych nadłonowo lub przez otwory zasłonowe u kobiet z wysiłkowym nietrzymaniem moczu są obecnie standardem leczenia, skutecznym u 80-90% pacjentek [8,9]. W ostatnich latach wprowadzono również tę metodę do leczenia nietrzymania moczu u mężczyzn [3,4,6,10,11,12,13]. Dotychczas nie przedstawiono opisu zastosowania tego rodzaju operacji u mężczyzn w Polsce.

Opis przypadku i operacji

Chory S.F., lat 68 (nr hist. choroby 24872/07), został przyjęty do Kliniki Urologii 2.10.2007 r. z powodu nietrzymania moczu

po wykonanej w sierpniu 2005 r. radykalnej prostatektomii (z dostępu laparoskopowego) w innym ośrodku. Wskazaniem do prostatektomii był rak stercza ograniczony do narządu. Kolejno wykonywane PSA nie ujawniały wznowy biochemicznej z nadirem 0,02 ng/ml. Nietrzymanie moczu pojawiło się bezpośrednio po operacji. Leczenie wstrzyknięciami okołocewkowymi silikonu w tymże ośrodku w czwartym miesiącu po zabiegu nie powiodło się. Wykonana w naszej Klinice uretrocystografia mikcyjna wykazała dobrą pojemność pęcherza oraz że cewka moczowa nie jest zwężona. Pacjent trzymał mocz w pozycji leżącej, a nietrzymanie pojawiało się przy kaszlu i wysiłku. Na podstawie badania urodynamicznego stwierdzono prawidłową podatność ściany pęcherza ze stabilnym wypieraczem, brak przeszkody podpęcherzowej i zalegania moczu po mikcji, dodatnią próbę wysiłkową. Qmax wynosiło 6,8 ml/s, ciśnienie cewkowe 3 mm/s, objętość pęcherza 349 ml. Wobec rozpoznania u pacjenta utrzymującego się od dwóch lat średniego stopnia nietrzymania moczu, po rozmowie z pacjentem zdecydowano się na zakwalifikowanie go do operacji podwieszającej cewkę, a nie implantacji sztucznego zwieracza.

Zabieg przeprowadzono 9.10.2007 roku. W znieczuleniu podpajęczym założono taśmę I-STOP TOMS, wyprowadzoną przez otwory zasłonowe. Schemat przeprowadzenia taśmy przedstawiono na rycinie 1. Przebieg operacji był następujący.



Ryc. 1. Schemat założenia taśmy przez otwory zasłonowe przed i po podparciu cewki opuszkowej.

Fig 1. The diagram of setting the tape up through obturator foramina before and after urethral support.

W ułożeniu litotomijnym z wprowadzonym do cewki i pęcherza cewnikiem Foley'a 16 F nacięto skórę krocza na długości około 6 cm i wypreparowano cewkę opuszkową wraz z mięśniem opuszkowo-jamistym, oddzielając je od ciała jamistych prącia. Wypreparowano obustronnie przestrzeń pod ciałami jamistymi, a następnie nacięto skórę na długości 1,5 cm nad otworami zasłonowymi w odległości 4 cm od linii środkowej. Specjalnym igłowym helikalnym przewodnikiem pod kontrolą palca, wprowadzonego pod ciała jamiste, przeprowadzono obustronnie przez otwory zasłonowe taśmę do podwieszenia cewki (ryc. 2). Przez naciągnięcia obu końców taśmy uzyskano wyraźne podparcie i uciśnięcie dogłowej części opuszki cewki, nadmiar taśmy odcięto przy skórze (ryc. 3). Taśmę przymocowano czterema szwami niewchłaniającymi do mięśnia opuszkowo-jamistego. Wielokrotnie przepłukano ranę oraz taśmę roztworem gentamycyny. Zamknięto tkankę podskórną i skórę krocza i nad otworami zasłonowymi.

Cewnik z pęcherza usunięto w drugiej dobie po operacji. Pacjent natychmiast opróżnił pęcherz z pełną kontrolą mikcji i bez zalegania moczu.

Wypisany został z Kliniki w szóstej dobie po operacji. Moc oddawał bez trudności. Badania kontrolne po upływie trzech tygodni wykazały, że pacjent całkowicie trzyma mocz, nie stosuje żadnych zabezpieczeń, rany są zagojone *per primam*. Nie skarży się na bóle ani nie czuje, że w kroczu jest ciało obce. Przewodniczące badanie ultrasonograficzne wykazało dobrze wypełniony (ok. 500 ml) pęcherz moczowy z nieco uniesioną szyją oraz widoczną w okolicy przedpęcherzowej taśmą (ryc. 4).

Po mikcji pacjent całkowicie opróżnił pęcherz. Podczas uroflowmetrii stwierdzono Q_{max} 20 ml/s, objętość całkowita mikcji 787 ml, bez zalegania moczu.

Dyskusja

Mimo stosowania coraz lepszej techniki chirurgicznej, nietrzymanie moczu pozostaje najczęściej występującym i najpoważniejszym powikłaniem operacji stercza. U większości chorych jest to następstwo trwałego uszkodzenia zwieracza cewki moczowej, a tylko u części – dysfunkcji neurogennej [4,14]. Leczenie zachowawcze, tj. fizjoterapia, farmakoterapia, zastosowanie cewników zewnętrznych, pieluch lub/i oczekiwanie na poprawę, są postępowaniami w czasie pierwszego roku po operacji. Leczenie wstrzyknięciami okołocewkowymi różnych preparatów jest mało skuteczne. Implantacja sztucznego hydraulicznego zwieracza cewki moczowej pozostaje postępowaniem z wyboru, zwłaszcza u mężczyzn z pełnym nietrzymaniem moczu [1,2,5,6]. W ciągu ostatnich kilku lat, w związku z lepszym poznaniem przyczyn nietrzymania moczu u mężczyzn, bardzo dobrymi wynikami leczenia typu sling u kobiet, udoskonaleniem taśm, powrócono do koncepcji uzyskania kontynencji u mężczyzn przez stały ucisk cewki z zewnątrz, zaproponowanej przed ponad trzydziestu laty przez Kauffmana, Solcedo i Stameya [2,7]. Cechują ją jednakże inne zasady działania niż beznapięciowe podwieszenie u kobiet. Dlatego opracowano dla mężczyzn specjalne taśmy, różniące się przede wszystkim szerokością i zastosowaniem



Ryc. 2. Przeprowadzenie taśmy przez otwory zasłonowe.

Fig. 2. The tape put through foramen obturator.



Ryc. 3. Podciągnięcie i odcięcie nadmiaru taśmy przy skórze.

Fig. 3. Excision of tape excess after being pulled up.



Ryc. 4. Taśma widoczna bocznie od ściany pęcherza moczowego w USG transrektalnym.

Fig. 4. The tape located by the bladder wall as shown by ultrasound.

większego ucisku cewki [3,4,6,10,11,12,13]. U mężczyzn, podobnie jak i u kobiet, taśma może być wyprowadzona nadłonowo lub przez otwory zasłonowe, a punktami oparcia są ciała jamiste prącia. Napięciowe zastosowanie taśmy w przeciwieństwie do beznapięciowego u kobiet wymaga jednak odpowiedniego wycucia skali ucisku cewki, aby nie doprowadzić do całkowitego zatrzymania moczu lub znacznych trudności w opróżnianiu pęcherza oraz erozji cewki. Operacje wykonuje się z dostępu przez kroczę w dwóch modyfikacjach: z wypreparowaniem i oddzieleniem cewki od mięśnia opuszkowo-jamistego lub jego zachowaniem. Mając doświadczenie w zakresie TOT u (trans obturator tape-obtape) kobiet i u mężczyzn ze zwieraczem, u naszego pacjenta zastosowaliśmy, jak się zdaje, prostszy i bezpieczniejszy sposób: z zachowaniem mięśnia i slingiem oryginalną, monofilamentową, podwójną taśmę, opracowaną dla mężczyzn I-STOP TOMS. Natychmiast po operacji uzyskaliśmy znakomity efekt czynnościowy w postaci pełnego trzymania moczu, bez zalegania. Jednakże, jak podają inni nieliczni autorzy, trzymanie moczu w dłuższej obserwacji można uzyskać u 37-92% pacjentów [3,4,6,10,11]. Zaletami tej metody leczenia są znaczne, bo około dziesięciokrotnie niższe koszty, małowazyjność, natychmiastowe uzyskanie trzymania moczu, możliwość zastosowania u starszych mężczyzn z zaburzeniami mentalnymi i ruchowymi. Metoda ta winna być, według naszej oceny, zwłaszcza w początkowym okresie jej wprowadzania, wykonywana w ośrodkach mających doświadczenie w kwalifikacji i przeprowadzaniu implantacji sztucznego zwieracza cewki.

Na podstawie nielicznych jeszcze doświadczeń innych autorów i niewielkiego własnego stwierdzamy, że zastosowanie podwieszenia cewki moczowej taśmą może być wartościową alternatywą implantacji sztucznego zwieracza cewki, zwłaszcza u mężczyzn z umiarkowanym i średnim stopniem nietrzymania moczu, wymagającą jednak dłuższego czasu obserwacji i większej liczby pacjentów.

Piśmiennictwo/References

1. Auger J, Webster G: *The artificial urinary sphincter for post prostatectomy incontinence: implantation and salvage variables and lessons*. AUA Update Series2 005, 24,350-355.

2. Schaffter AJ, Clemens JQ, Ferrari M, Stamey TA: *The male bulbourethral sling procedure for post-radical prostatectomy incontinence*. J Urol 1998, 159,151-155.
3. Sousa-Escandon A, Cabrera J, Mintovani F et al: *Adjustable suburethral sling (Male Remeex System) in the treatment of male stress urinary incontinence: a multicentric European study*. Eur Urol 2007, 52, 1473-1480.
4. Rehder P, Gozzi Ch: *Transobturator sling suspension for male urinary incontinence including post-radical prostatectomy*. Eur Urol 2007, 52, 860-867.
5. Wolski Z, Gajewski J, Gruszczynski M: *Implantacja sztucznego, hydraulicznego zwieracza cewki moczowej AMS 800*. Urol Pol 2007, suppl 1, 57.
6. Fasi-Fehri H, Badet L, Cherass A, Murat F-J et al: *Efficacy of the In Vance Male Sling in Men with Stress Urinary Incontinence*. Eur Urol 2007, 51, 498-503.
7. Kauffman JJ: *Surgical treatment of post prostatectomy incontinence use of penile crura to compress the bulbous urethra*. J Urol 1972, 107, 293-297.
8. Montefiore E, Frobert J, Grisard-Anaf M et al: *Peri-operative complications and pain after the suburethral sling procedure for urinary stress incontinence: a french prospective randomised multicentre study comparing the retropubic and transobturator routes*. Eur Urol 2006, 49, 133-138.
9. Wolski Z, Mikulska-Jovanović M, Trzepizur Z i in: *Porównanie leczenia chorych na wysiłkowe nietrzymanie moczu z zastosowaniem taśm transwaginal tape/TVT/i transobturator tape (TOT)*. Urol Pol 2006, suppl. 1, 67-68.
10. Xu Y, Zhang X, Sa Y et al: *Bulbourethral composite suspension for treatment of male-acquired urinary incontinence*. Eur Urol 2007, 51, 1709-1716.
11. Romano S, Metrebian S, Vaz F et al: *An adjustable male sling for treating urinary incontinence after prostatectomy: a phase III multicente trial*. BJU Int 2006, 97, 533-539.
12. Salcero H: *Surgical correction of post-prostatectomy urinary incontinence using Marlex mesh: preliminary report*. J Urol 1972, 107, 440-441.
13. Fisher MC, Huckabay C: *The male Perineal Sling: Assessment and Prediction of Outcome.*, W. Nitti; Journal of Urology 2007,177, 1414-1418.
14. Porena M, Mearini E, Mearini L et al: *Voiding dysfunction after radical retropubic prostatectomy: more than external urethral sphincter deficiency*. Eur Urol 2007, 52, 38-45.

Adres do korespondencji / Correspondence

Zbigniew Wolski
 Klinika Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Dziecięcej
 Szpital Uniwersytecki
 ul. M. Skłodowskiej-Curie 9
 85-094 Bydgoszcz
 tel. (052) 585 40 45
 klurol@aci.amb.bydgoszcz.pl

Fournier Gangrene: our treatment experience

Alexander Shuliak, Alexander Stroy, Iryna Shatynska, Yulyan Mytsyk, Rostyslav Telefanko

Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi, Ukraine

Key words/słowa kluczowe

Fournier Gangrene ► treatment
 martwica Fourniera ► leczenie

Summary

Materials and methods. The authors have studied the course, complications and long-term results after the treatment of 13 cases of FG that occurred between 1982 and 2007. The severity of the disease was measured using the Fournier Severity Index (FSI, suggested by Laor et al.), which included evaluation of physical data, laboratory values, ultrasonography, tomography and radiological findings. Surgical treatment was retrospectively studied and analysis of patient records was performed. The average duration of treatment was 1,5 months.

Results. 7 patients were admitted in the first hours after onset, 4 patients were admitted between 6-8 hours from onset and 2 patients sought medical aid 24 hours after onset. The average FSI was 9.1 (ranging from 0 to 15). The average FSI of survivors was 8.6, and the mean FSI of the demised patients was 12.4. Inspection revealed that in 6 cases only scrotum was involved with minor involvement of adjacent tissues (Fig. 3), in 4 cases penis was affected, in 2 cases the anterior abdominal wall was involved and in 1 case the inner surface of the thigh was compromised. The lethality was 3 patients of 13.

Conclusions. 1.Fournier gangrene is a very dangerous infectious condition with fulminant course that requires immediate surgical intervention in combination with therapy by potent broad-spectrum antibiotics. 2.The prognostic likelihood of a lethal outcome is proportional to the area of lesion, time from onset to hospitalization, promptness and radicalism of surgical treatment, which should be performed according to the criteria developed by the authors. 3.Surgical treatment should be radical in its nature. Postoperative lethality can be caused by inadequacy of the intervention, when necrotized tissues are left in the wound and a large area of the lesion. 4. Scrotum restoration surgery can be performed later, but spontaneous closure of the tissue defect is also possible.

Introduction

Fournier Gangrene (FG) otherwise called acute fasciitis is an extremely severe and life-threatening condition in urological practice.

Jean Alfred Fournier, a French dermatologist, reported five patients with a atypical gangrene of the penis & scrotum in 1882 [1]. This condition is a gangrenous infectious process that involves the external genitals and perineum after infestation of the traumatized tissues of the mentioned areas. FG is most frequently caused by a combination of several microorganisms, such as staphylococci, streptococci, enterobacteria, anaerobic bacteria and fungi. Due to that this disease very rapidly progresses, causing tissue skin, subcutaneous fat and muscles necrosis. Staphylococci condense the

blood, thus decreasing the oxygen content in the adjacent tissues. Anaerobic bacteria divide rapidly in oxygen-poor media, producing molecules that enhance the chemical reactions, which, in turn, facilitates the spread of the infectious process. Fournier gangrene can be lethal if infection disseminates into the bloodstream [2].

The likelihood to develop FG is 10 times larger in males than in females. The most susceptible population are males aged 60-80 years. Fournier gangrene is much less likely to infest children; in pediatric patients it is usually a consequence of burns, circumcision or insect bites [3].

There are three main groups of the etiological factors that lead to the development of FG, depending on the anatomical location of the infectious process:



Fig. 1. Expressed pigmentation of skin above the lesion.



Fig. 2. Visible partial genital gangrene, purulent wound discharge.

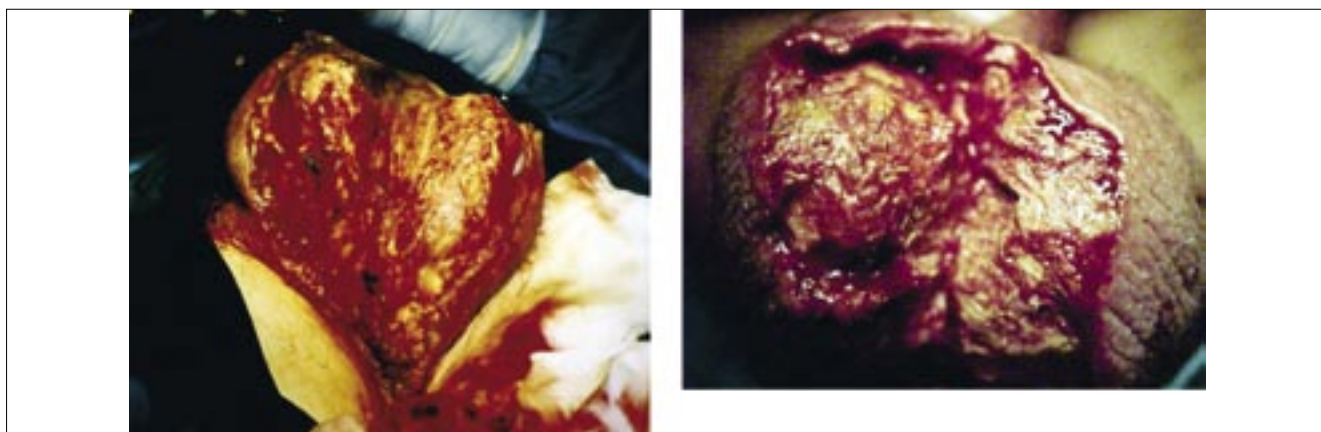


Fig. 3. Fournier Gangrene: involvement of the scrotal tissues into the purulent process.

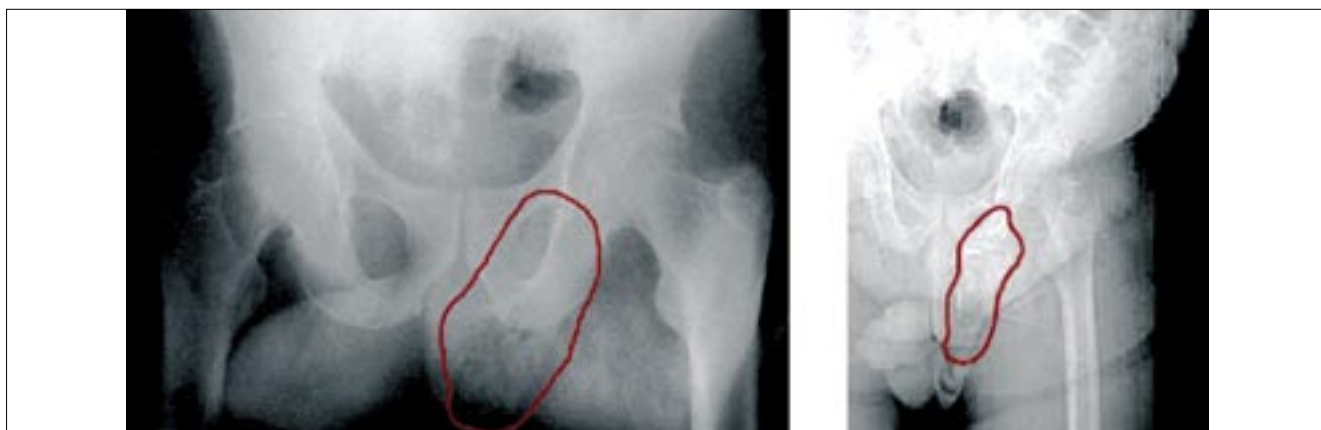


Fig. 4. Free gas in abdominal wall tissues

1. Anorectal FG: infection is present in the perineal glands due to colorectal trauma, tumors or diverticulae; appendicitis.

2. Location along the genitourinary tract: infection in the bulbourethral glands; urethral trauma; iatrogenic trauma due to manipulations upon the urethral strictures; infections of the lower urinary tracts.

3. Dermatological conditions: hydradenitis, ulceration, trauma, piercing, complications of surgical interventions.

An important precondition for FG development is suppression of the immune system, which frequently occurs in such conditions as diabetes mellitus, liver cirrhosis, vascular diseases of the pelvic organs, malignant tumors, alcoholism, injection drug abuse, low socio-economical status [4].

The complex anatomical structure of the area (scrotal skin, tunica dartos, Colles fascia, the external seminal fascia, cremasteric fascia, the internal seminal fascia, the fasciae of the anterior abdominal wall) and rich vascularization of the scrotum promote fast spreading and deepening of the inflammatory process [5].

The main clinical stages of Fournier gangrene are:

fever (duration 2-7 days);

intensive pain in the genital area that is often accompanied by the edema of the surrounding skin;

augmentation of pain and tenderness with progressing skin erythema;

pigmentation of the skin above the lesion, subcutaneous crepitation (Fig. 1);

obvious gangrene of the genitals, purulent wound discharge.

Lethality in FG estimates 30-40% and is directly proportional to the area of the tissues involved. In case when one or both testes are involved in necrosis process, lethality constitutes 60-90%.

Materials and methods

The authors have studied the course, complications and remote results after the treatment of 13 cases of FG that occurred between 1982 and 2007 on the basis of the Lviv municipal clinical hospital of the emergency aid & Lviv regional clinical hospital. The severity of the disease was measured using the Fournier Severity Index (FSI, suggested by Laor et al.), which included evaluation of physical data, laboratory values, ultrasonography, tomography and radiological findings. Surgical treatment was retrospectively studied and analysis of patient records was performed.

All 13 patients were admitted to the Urology Department on emergency indications. 7 were admitted in the first hours after onset, 4 patients were admitted between 6-8 hours from onset and 2 patients sought medical aid 24 hours after onset. The average FSI was 9.1 (ranging from 0 to 15). The average FSI of survivors was 8.6, and the mean FSI of the demised patients was 12.4.

Inspection revealed that in 6 cases only scrotum was involved with minor involvement of adjacent tissues (Fig. 3), in 4 cases penis was affected, in 2 cases the anterior abdominal wall was involved and in 1 case the inner surface of the thigh was compromised.

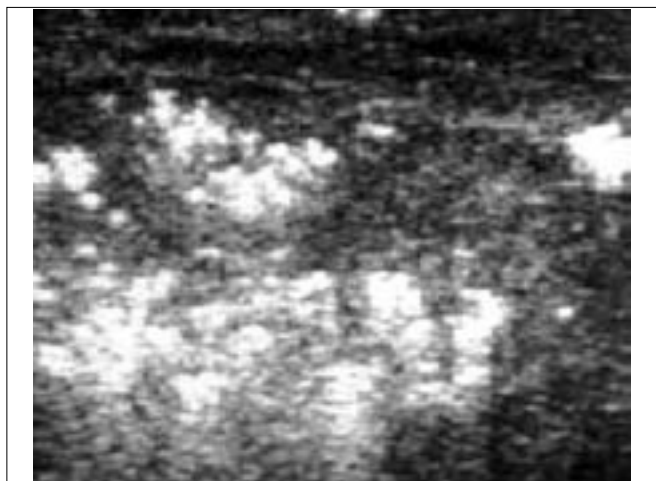


Fig. 5. Free gas in scrotal tissues.

In most cases the disease had a fulminate course, with area of the lesion rapidly increasing, affecting the adjacent structures. In one of the patients the scrotal lesion was 5 cm in diameter on admission, and 30 minutes later, at the beginning of the surgery, the whole scrotum was involved which manifested as a skin pigmentation over the infected area.

In the patient with anterior abdominal wall involvement, X-ray detected free gas in abdominal wall tissues (Fig. 4).

In ultrasonography, free gas in scrotal tissues was detected in 9 patients (Fig. 5).

Tomography, performed in 3 patients, detected large volume of free gas in the tissues of the scrotum, which was spread over to the tissues of pelvis minor (Fig. 6,7).

Results and discussion

All patients underwent surgery within 1 hour after admission.

The volume of the surgical removal has been determined according to the following criteria:

1. Excision of all necrotized tissues including the fasciae;
2. Crepitation of the tissues is an unconditional indication to their extended removal;
3. The margins of the intact tissue are characterized by a more active bleeding;
4. If soft tissues can be separated bluntly from the fasciae, this indicates the presence of fasciitis; therefore such tissues must be excised.

After removal of all necrotized tissues, the testes were kept naked and moisturized (Fig. 8). Drainage tubes were introduced into the surgical wounds. Immediately after the surgery the patients began to receive a potent antibacterial therapy.

2 patients admitted 24 hours after onset with propagation of the process to the anterior abdominal wall and involvement of the internal thigh surface died on the first day postoperatively. Death was caused by the infectious-toxic shock.

The condition of the patient with involvement of the anterior abdominal wall and inner surface of the thigh, admitted 6-8 hours after onset on the 2nd day after surgery, rapidly deteriorated: despite potent antibiotic therapy the patient developed necrosis with the decay of the glans penis with spreading on the scrotal tissues, anterior abdominal wall and inner thigh surface (Fig. 9). A repeated surgery was performed, but nevertheless he died shortly after.

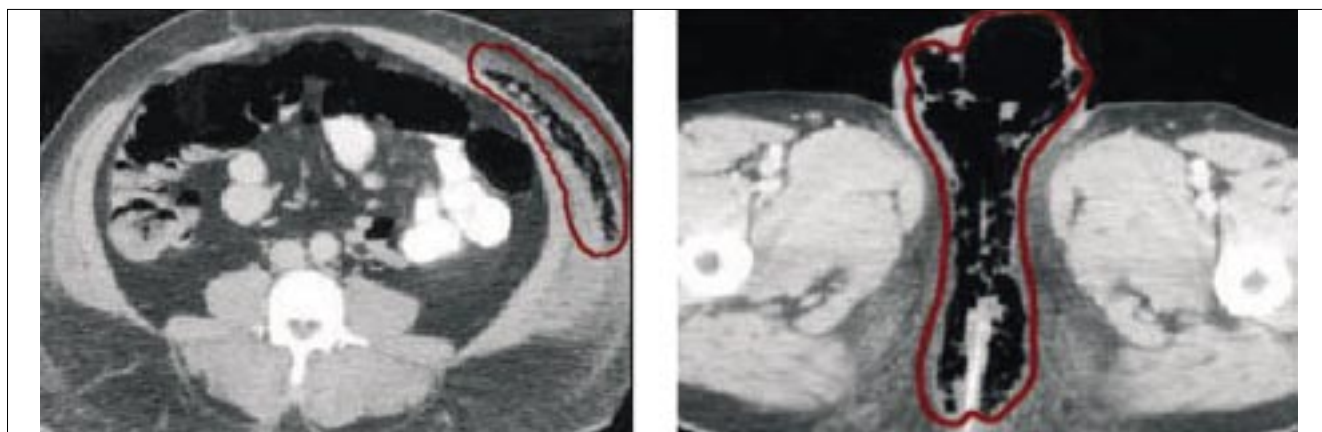


Fig. 6. Tomography shows the presence of the as (right), which is a direct indication to the extended surgery with excision of all involved areas.

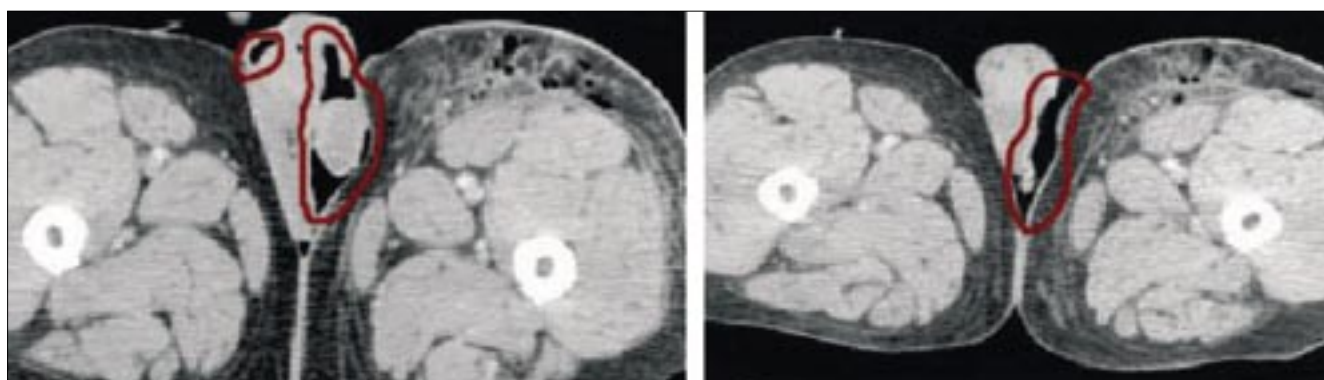


Fig. 7. Tomographic study.

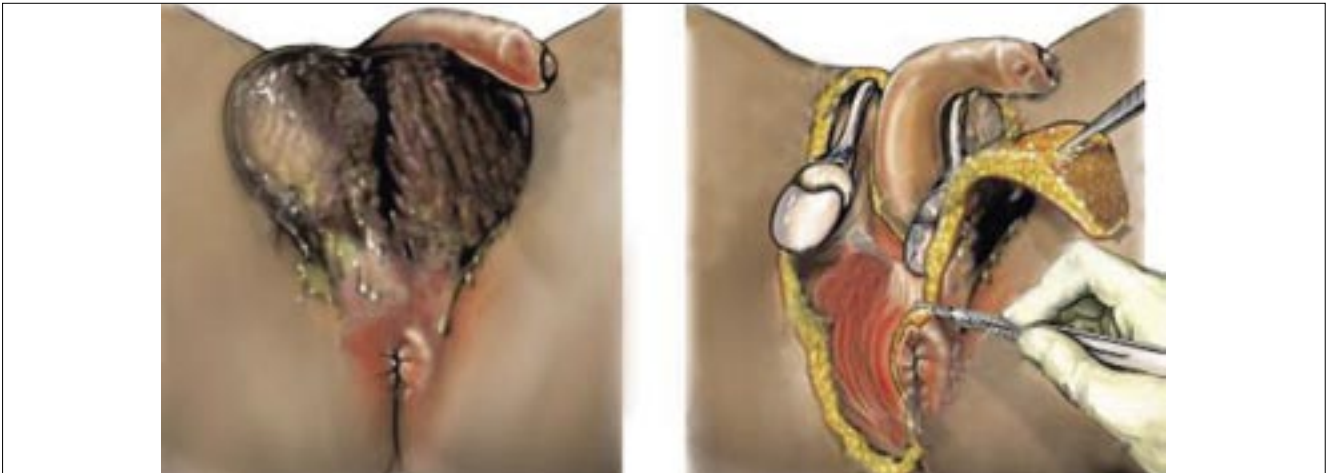


Fig. 8. The principal scheme of the excision of necrotized tissues and baring the testes.



Fig. 9. Fournier Gangrene: necrosis with the glans penis decay.

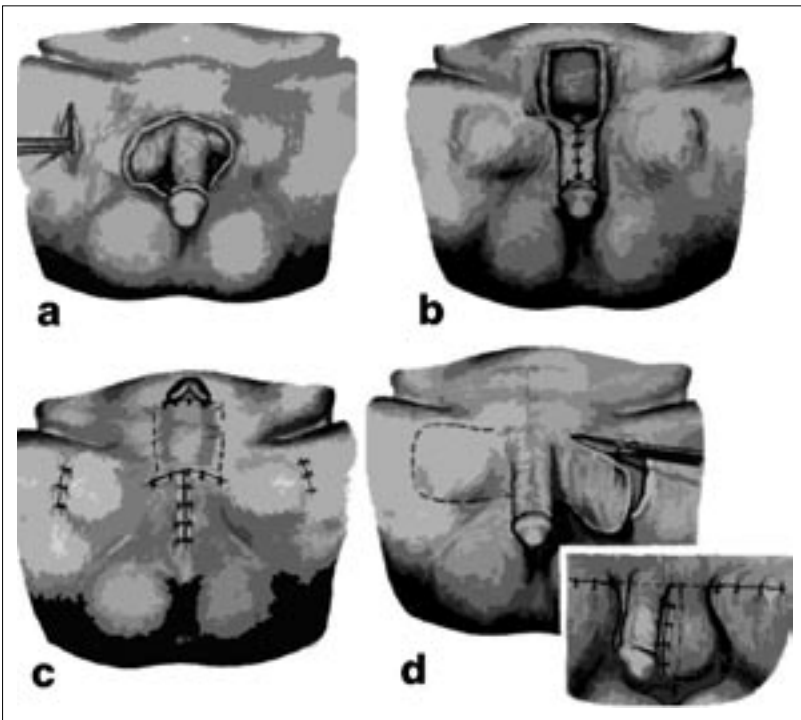


Fig. 10. Surgical steps of the scrotal formation after B.A. Vitsyn:
 a – dislocation of the testes into subdermal thigh tissues;
 b – dislocation of the penis into subdermal pubic tissues;
 c – separation of the penis from the anterior abdominal wall;
 d – scrotal formation; transplantation of the testes from subdermal thigh tissues into rec-created scrotum.

In 10 patients the postoperative period was uneventful.

Since Fournier gangrene is caused by a combination of different microorganisms, the authors have used the following schedule, employing the broad-spectrum antibiotics:

«Step-wise» antibacterial therapy in Fournier Gangrene:

1. Immediately on admission Zanocyn is administered I.V. 200 mg t.i.d. for 5-6 days, it is effective against multiresistant microorganisms;
2. Next step is Klabaks 500 mg I.V. b.i.d. for 5-6 days;
3. Cyfran 500 mg P.O. b.i.d. for 10 days;

Desintoxication therapy was performed at all times. Before the surgery and intraoperatively 100 ml of metronidazole is added I.V. to Zanocyn.

9 patients had a two-stage plastic surgery of scrotal restoration (after B.A. Vitsyn), performed in two stages. Longitudinal incisions were performed along the left and the right Poupart ligaments 10-12 cm long. The seminal cord was prepared to the external inguinal ring and a tunnel was made in the subcutaneous fat at this level where the testis was placed. An incision 6-8 cm below the umbilicus was made, at the

apex of the tunnel; penis was guided through that incision. The prepuce was sutured to the edges of the transverse incision wound. Sutures were applied to the borders of the perineum and to the mobilized skin fragment in the lower abdomen.

The second stage of the surgery was performed in 1-2 months. A skin fragment was excised from the abdominal wall to cover the penis; the skin fragment was separated from the anterior abdominal wall. After that the penis was covered by the excised piece, the excess of skin was excised and the edges of the piece were sutured on the back of the penis. The skin defect on the anterior surface was closed by shifting the pieces from the lateral surfaces. After healing of the wound testis was formed from the excised piece of the perineum and cutaneous pieces from the inner surface of the thigh with feeding pedicles turned upwards (Fig. 10).

Conclusions

1. Fournier gangrene is a very dangerous infectious condition with fulminant course that requires immediate surgical intervention in combination with therapy by potent broad-spectrum antibiotics.

2. The prognostic likelihood of a lethal outcome is proportional to the area of lesion, time from onset to hospitalization, promptness and radicalism of surgical treatment, which should be performed according to the criteria developed by the authors.

3. Surgical treatment should be radical in its nature. Postoperative lethality can be caused by inadequacy of the intervention, when necrotized tissues are left in the wound and a large area of the lesion.

4. Scrotum restoration surgery can be performed later, but spontaneous closure of the tissue defect is also possible.

References

1. Vick R, Carson CC: *Fournier's disease*. Urol Clin North Am 1999, 26 (4), 841-849.
2. Chen CS, Liu KL, Chen HW et al: *Prognostic factors and strategy of treatment in Fournier's gangrene: a 12-year retrospective study*. Changgeng Yi Xue Za Zhi 1999, 22 (1), 31-36.



Fig. 11. The cutaneous sac that has spontaneously covered the naked testes.

3. Asci R, Sarikaya S, Buyukalpelli R, et al: *Fournier's gangrene: risk assessment and enzymatic debridement with lyophilized collagenase application*. Eur Urol 1998, 34 (5), 411-418.
4. Basoglu M, Gul O, Yildirgan I et al: *Fournier's gangrene: review of fifteen cases*. Am Surg 1997, 63 (11), 1019-1021.
5. Benckroun A, Lachkar A, Bjjjou Y, et al: *Gangrene of the external genital organs. Apropos of 55 cases*. J Urol (Paris) 1997; 103 (1-2): 27-31.
6. Benizri E, Fabiani P, Migliori G et al: *Gangrene of the perineum*. Urology 1996, 47 (6): 935-939.

Correspondence

Alexander Shulyak
Lwow
Boguna 6/6
Ukraine 7901
sash@meduniv.lviv.ua

Wyniki leczenia operacyjnego chorych na łagodny rozrost stercza ze wskazań bezwzględnych

Results of open prostatectomy done due to absolute indications in course of benign prostatic hyperplasia

Sławomir Dutkiewicz^{1,2}, Maciej Fortuna²

¹Zakład Profilaktyki i Epidemiologii Onkologicznej Instytutu Promocji Zdrowia Wydziału Nauk o Zdrowiu Akademii Świętokrzyskiej w Kielcach oraz Centrum ATTIS w Warszawie

²Oddział Urologii Specjalistycznego Szpitala w Nowym Sączu

Słowa kluczowe/key words

stercz ► łagodny rozrost stercza ► leczenie chirurgiczne ► powikłania pooperacyjne
prostate ► benign prostatic hyperplasia ► surgical therapy ► postoperative complications

Streszczenie

Wstęp i cel pracy. Leczenie chirurgiczne w przypadkach szczególnie dużych gruczolaków stercza (BPH – benign prostatic hyperplasia) pozostaje metodą leczenia definitywnego. Praca jest wynikiem wieloletnich badań klinicznych. Omówiono powikłania występujące po adenomektomii przepęcherzowej stercza u chorych operowanych ze wskazań bezwzględnych.

Materiał i metody. Badanie prospektywne przeprowadzono u 58 chorych operowanych w latach 1996-2001 w jednym ośrodku. W czasie obserwacji, przed operacją i 5 lat po operacji, wykonywano badania: ocena dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) i jakości życia (QoL) przy użyciu kwestionariusza IPSS, maksymalnego przepływu cewkowego – Qmax, objętości zalegającego moczu po mikcji (PVR), stężenie PSA w surowicy. Oceniano również czas hospitalizacji, liczbę i rodzaje powikłań pooperacyjnych wczesnych i późnych.

Wyniki. U badanych chorych, mimo leczenia farmakologicznego przed operacją, wystąpiło co najmniej dwukrotnie ostre zatrzymanie moczu (AVR). W zakresie badanych parametrów nastąpiła poprawa odpowiednio w badanych parametrach: IPSS (pkt) – z 29,3 do 2,9; QoL (pkt) – z 5,8 do 0,9; Qmax (ml/s) – z AVR do 24,2; PVR (ml) z 596,5 do 5,4; PSA (ng/ml) z 4,1 do 0,9. Czas hospitalizacji – 17 dni. Powikłania wczesne wystąpiły u 55%, a późne u 10,3% operowanych. Wśród nich: krwawienie wymagające transfuzji krwi (4 chorych), urosepsa (4), zapalenie najądrza (8), krwawienie z łoży (4), przetoka moczowa (8), ropienie rany (1), nietrzymanie moczu do 3 miesięcy (3), zwężenie cewki (2).

Wnioski. 1. Adenomektomia przepęcherzowa stercza pozostaje metodą leczenia chorych na BPH operowanych ze wskazań bezwzględnych, szczególnie z dużą masą gruczolaka. 2. Wyniki wieloletnich prospektywnych badań własnych potwierdzają trwałe ustąpienie objawów LUTS i poprawy mikcji chorych na BPH leczonych operacyjnie.

Summary

Introduction and the aim of the study. Surgical therapy in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) and particularly enlarged prostates remains the definitive treatment. We describe the clinical long-term results and complication rate after open prostatectomy in patients with absolute indications to surgery.

Materials and methods. We performed a prospective study in 58 patients with BPH who underwent trans-vesical prostatectomy from 1996 to 2001 at a single institution. The examinations were performed which estimated parameters before and after the treatment: LUTS (lower urinary tract symptoms) by IPSS (International Prostate Score Symptoms), QoL (Quality of life), Qmax (maximum urethral flow), PVR – post voided residual urine volume; serum PSA (Prostate Specific Antigen); time of hospitalization; early and late complications.

Results. Patients were followed to 5 years postoperatively. All patients before surgery had recurrent AVR (acute urinary retention) even with medical therapy. There was significant improvement of all examined parameters: IPSS decreased from preoperative 29.3 points to 2.9 points, QoL – from 5.8 to 0.9 points, Qmax from AVR to 24.2 ml/s, PVR from 596.5 to 5.4 ml, PSA from 4.1 to 0.9 ng/ml. Medium hospitalization time was 17 days. As postoperatively, early and late complications were observed; 4 patients required blood transfusions, bleeding from the lodge – 4 pts, urosepsis – 4 pts, epididymitis – 8 pts, suprapubic urinary fistula – 8 pts, temporary urine incontinence – 3 pts and urethra stricture – 2 pts.

Conclusions. 1. Open surgery – transvesical prostatectomy remains a method of treatment of patients with BPH especially of those operated because of absolute indications and in men with a large prostatic gland. 2. The results of our long-term prospective study demonstrate durable improvement in LUTS and urination in patients with BPH treatment following open prostatectomy.

Tab. I. Wyniki analizowanych badanych parametrów grupy 58 chorych na BPH operowanych ze wskazań bezwzględnych.**Table I.** Influence of open pros

Parametr	Średnia IPSS-w	Średnia IPSS-k	Różnica średnich	P
IPSS-w vs. IPSS-k	29,379	2,983	26,397	0,000000
QoL-w vs. QoL-k	Średnia QoL – w	Średnia QoL – k	Różnica średnich	P
	5,845	0,914	4,931	0,000000
PVR zaleganie-w Vs. zaleganie – k	Średnia PVR – w	Średnia PVR – k	Różnica średnich	P
	596,55	5,345	591,207	0,000000
PSA – w vs. PSA - K	Średnia PSA – w	Średnia PSA – k	Różnica średnich	P
	4,103	0,9	3,2	0,000000

IPSS – objawy LUTS, QoL – jakość życia, PVR – zaleganie moczu, stężenie PSA w surowicy w badaniach wstępnych (w) i końcowych (k). (IPSS International Prostate Score Symptoms – LUTS, QoL – Quality of life, Qmax – maximum urethral flow, PVR – post voided residual urine, serum PSA – Prostate Specific Antigen evaluated before and after the procedure).

Wprowadzenie

Leczenie chirurgiczne łagodnego rozrostu stercza (BPH – benign prostatic hyperplasia) nadal jest skuteczną metodą eliminowania objawów choroby ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS – lower urinary tract symptoms) oraz przeszkody podpęcherzowej (BOO – bladder outlet obstruction), mimo szeroko stosowanej obecnie farmakoterapii i minimalnie inwazyjnych metod zabiegowych. Szczególnie chorzy na BPH ze wskazaniami bezwzględnymi do leczenia chirurgicznego, a także z dużą masą gruczolaka i współistniejącymi powikłaniami w postaci uchyłków pęcherza, kamieni pęcherzowych itp. kwalifikują się do operacyjnej „otwartej” – adenomektomii [1]. Obecnie metoda ta nie jest często stosowana w Polsce lub w krajach Europy Zachodniej oraz Stanach Zjednoczonych. Szczególnie w dużych ośrodkach klinicznych, na przykład w USA, tymi metodami leczy się jedynie około 3% chorych na BPH [2,3]. W Polsce nadal jednak „otwarta adenomektomia” jest metodą leczenia chorych na BPH z kilku powodów: chorzy zgłaszają się zbyt późno w znacznie zaawansowanym stadium choroby, często prosząc o leczenie radykalne. Ponadto, ośrodki w małych miastach z przyczyn finansowych są gorzej wyposażone w nowoczesny sprzęt.

Cel pracy

Celem pracy jest przedstawienie wyników prospektywnych badań klinicznych oraz powikłań po adenomektomii przezpęcherzowej stercza u chorych na BPH, operowanych w jednym ośrodku ze wskazań bezwzględnych i badanych okresowo przez pięć lat po operacji.

Materiał i metody

W Oddziale Urologii Szpitala Specjalistycznego w Nowym Sączu operowano ze wskazań bezwzględnych pięćdziesięciu ośmiu chorych na BPH w wieku od 56 do 70 lat (śr. 64,5) oraz z objętością gruczolaka około 80 cm³ i powyżej. Objętość oceniano na podstawie badań ultrasonograficznych. U wszystkich badanych chorych co najmniej dwukrotnie wystąpiło całkowite ostre zatrzymanie moczu (AVR – Acute Urinary Retention). U pięciu chorych występowało przed zabiegiem krwawienie z gruczolaka, u sześciu stwierdzono kamienie w pęcherzu moczowym, zakażenie układu moczowego (ZUM) u pięćdziesięciu trzech chorych oraz u dwóch początkowy etap niewydolności nerek z poszerzeniem górnych

dróg moczowych. Po ośmiu tygodniach stałego odprowadzania moczu przez cewnik nastąpiła u tych chorych normalizacja stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy oraz ustąpił zastój w górnych drogach moczowych. Wyniki LUTS oceniane przy użyciu skali (IPSS – International Prostate Score System) oraz jakości życia (QoL – Quality of Life) były uzyskane między kolejnymi incydentami AVR.

Przed leczeniem i w okresie obserwacji wykonywano badania, oceniając IPSS i QoL, objętość moczu zalegającego po mikcji (PVR – post-void residual urine), Qmax – tempo maksymalnego przepływu cewkowego, stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA – Prostate Specific Antigen) w surowicy oraz wykonywano podstawowe badania krwi i moczu. Chorych operowano metodą Freyera-Harrisa-Malmenta [4]. Wszystkie usunięte gruczolaki były badane patomorfologicznie.

Oceniano powikłania śródoperacyjne, wczesne i późne. Badania końcowe uwzględniają wartości średnie badanych parametrów, oceniane po upływie pięciu lat od operacji. Wyniki opracowywano metodami analiz prospektywnych (test t-Studenta, analiza wariancji ANOVA, nieparametryczny test Wilcozona – współczynnik korelacji liniowej).

Wyniki

Wyniki analiz badanych parametrów przedstawiono w tabeli I. W całym okresie badań pooperacyjnych, dla każdego chorego wynoszącym co najmniej pięć lat po operacji, stwierdzano znaczącą poprawę wszystkich badanych parametrów, a wartości średnie przed leczeniem i w badaniu końcowym (po pięciu latach od operacji) były odpowiednio: w zakresie objawów LUTS badanych przy użyciu IPSS – 29,4 i 2,9; QoL – 5,8 i 0,9; PVR (ml) 596,5 i 5,34; PSA (ng/ml) 4,1 i 0,9; po AVR Qmax – 24,32 ml/s. Masa usuniętych gruczolaków wynosiła od 80 do 210 gramów.

W badaniach histologiczno-patologicznych nie stwierdzono komórek zmienionych nowotworowo. Średni czas hospitalizacji był stosunkowo długi i wynosił 17 dni. Przetoczenia masy erytrocytarnej (ME) wymagało czterech chorych: dwóch chorych po 1 jednostce ME, jeden chory 2 jednostki ME i jeden chory 4 jednostki ME (łącznie 8 jednostek ME). ZUM przed operacją stwierdzono u 91,4% chorych, a powtórnie stwierdzono w okresie pooperacyjnym u 12,1% chorych. U dwudziestu sześciu (45%) chorych stwierdzono też następujące powikłania wczesne: zapalenie najądrzy u ośmiu chorych, urosepsę u czterech, krwawienia z łoży u czterech, przetokę moczową po cystostomii u ośmiu, ropienie rany u jednego i zapalenie żył podudzia u jednego chorego.

Powikłania późne wystąpiły u sześciu (10%) chorych: zapalenie najdźrda u jednego chorego, nietrzymanie moczu do trzech miesięcy u trzech i zwężenie cewki moczowej u dwóch chorych.

Dyskusja

W dobie leczenia chorych na BPH farmakologicznie lub metodami mało inwazyjnymi (szczególnie technikami przy użyciu lasera), operacyjna „tradycyjna” adenomektomia stercza staje się metodą rzadko stosowaną. Mimo mniej inwazyjnych technik, a szczególnie „złotego standardu” – elektroresekcji (TURP – Trans Urethral Resection of Prostate), dla chorych z bezwzględnymi wskazaniami do leczenia operacyjnego najkorzystniejsze rezultaty uzyskuje się „otwartą” adenomektomią, szczególnie jeżeli masa gruczołaka jest duża (>80 g), objawy choroby są znacznie nasilone, a leczenie farmakologiczne jest mało efektywne [6].

Do opublikowania własnych wyników długoterminowych tej metody leczenia BPH skłoniła autorów tego opracowania publikacja z ośrodka akademickiego w Chicago [3]. Mimo że jest to duży ośrodek kliniczny najbogatszego kraju świata, wyniki operacyjnego leczenia chorych na BPH na Oddziale Urologii Szpitala Specjalistycznego w Nowym Sączu są, jak się okazało, równie korzystne.

Amerykanie przedstawili w swojej pracy wyniki leczenia pięćdziesięciu sześciu pacjentów, obserwowane długoterminowo w okresie siedmiu lat. Grupa pacjentów była porównywalna do badanej przez nas; liczyła pięćdziesięciu ośmiu chorych, operowanych również ze wskazań bezwzględnych. W grupie chorych z USA aż 35,7% wymagało transfuzji. Jest to znacznie powyżej liczby przetoczeń krwi w polskim ośrodku, gdzie jedynie czterech (6,8%) chorych wymagało transfuzji. Według wieloośrodkowych danych z literatury amerykańskiej odsetek transfuzji przy tej metodzie leczenia wynosił od 1,7% do 35,5% [3,5]. Według źródeł europejskich około 8% chorych wymaga przetaczania krwi po adenomektomii stercza [7]. Sprostowania też wymaga stwierdzenie, że badania stężenia PSA po adenomektomii były przeprowadzane po raz pierwszy przez zespół autorów z Chicago [3]. Zaprzeczają temu stwierdzeniu badania stężenia PSA po leczeniu również operacyjnym wcześniej wykonane w Polsce [6,8]. Wszystkie badania pooperacyjne PSA w prezentowanym materiale wykazały stężenie PSA poniżej 1 ng/ml. Podobnie do badań amerykańskich dobre wyniki odnotowaliśmy w ustępowaniu objawów LUTS i QoL. Nieco korzystniejsze są nasze wyniki dotyczące zalegania moczu po przebytych zabiegach, a także w zakresie powikłań. Nietrzymanie moczu przejściowe stwierdziliśmy, podobnie jak autorzy z Chicago, jedynie u trzech chorych. Zwężenie cewki w późnym przebiegu pooperacyjnym wystąpiło u dwóch naszych chorych, a w grupie z Chicago u sześciu, w tym u trzech zwężenie szyi pęcherza wymagające zabiegu rozszerzenia. W materiale własnym częściej występowały zakażenia i stany zapalne, które można wiązać z gorszymi warunkami higienicznymi przebywania chorych w polskich szpitalach. Z powodu dłuższego przygotowania naszych pacjentów do operacji dłużej trwał czas hospitalizacji i wyniósł średnio 17 dni, podczas gdy w klinice w Chicago około 7 dni. Zwraca uwagę, że operacje w Polsce trwają krócej (ok. 60 min) niż w klinice amerykańskiej (ok. 214 min) [3]. Można przypuszczać, że większa liczba operacji w Polsce przyczyniła się do większej wprawy i opanowania techniki chirurgicznej, a to przekłada się również na stosowanie dokładnej hemostazy. W USA wykonywali te zabiegi rezydenci w celach szkoleniowych.

W podsumowaniu należy podkreślić, że dla chorego cel leczenia sprowadza się do skutecznego ustąpienia dolegliwości LUTS i znacznej poprawy mikcji oraz jakości życia. Cel ten osiągnięto już po miesiącu od operacji i potwierdzono badaniami przez kolejnych pięć lat. Znaczący jest też brak konieczności reoperacji z powodu nawrotu BPH w badanej grupie chorych. W wieloletnich obserwacjach, np. po TURP lub innych mało inwazyjnych metodach, zdarzają się reoperacje z powodu wznowy choroby i dotyczą około 14% chorych [9]. Jednocześnie zabiegi coraz częściej wykonywane nowymi, mało inwazyjnymi technikami laserowymi, np. laserem holmowym lub KTP (Potassium Titanyl Phosphate), zredukowały konieczność transfuzji do około 1% operowanych [10,11].

Wnioski

1. Adenomektomia przepęcherzowa stercza nadal pozostaje metodą leczenia chorych na BPH ze wskazań bezwzględnych z dużą masą gruczołaka.

2. Wyniki wieloletnich, prospektywnych badań dowodzą długotrwałego ustąpienia objawów LUTS, poprawy mikcji i jakości życia chorych na BPH leczonych operacyjnie.

Piśmiennictwo / References

1. AUA Guidelines on Management of Benign Prostatic Hyperplasia (2003) Chapter 1: Diagnosis and Treatment Recommendation. J Urol, 2003.
2. Miller EA, Ellis WJ: *Complications of open prostatectomy*, 3rd ed, W B Saunders Co, Philadelphia, 2001, p. 399.
3. Helfand B, Mouli S, Dedhia R, McVarty KT: *Management of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia with open prostatectomy: results of a contemporary series*. J Urol 2006, 176, 2557-2561.
4. Krzeski T: *Chirurgiczne wyluszczenie gruczołaka gruczołu krokowego*, w: Borkowski A, Borówka A (red): *Choroby gruczołu krokowego*, PZWL, Warszawa 1997, 142-158.
5. Meier DE, Tarpley JL, Imediegwn OO et al: *The outcome of suprapubic prostatectomy: a contemporary series in the developing world*. Urology 1995, 46, 40-47.
6. Dutkiewicz S: *Badania nad określeniem czynników warunkujących wybór leczenia farmakologicznego lub chirurgicznego u chorych na łagodny rozrost stercza*. Legraf, wyd. II Warszawa 1997, 102-107.
7. Serretta V, Morgia G, Fondacaro L et al: *Open prostatectomy for benign prostatic enlargement in southern Europe in the late 1990's, a contemporary series of 1800 interventions*. Urology 2002, 60, 623-627.
8. Dutkiewicz S, Stępień K: *Serum PSA levels at 6 month after surgery, TURP or Doxazosin therapy for BPH*. *Materia Medica Polona* 1996, V 28, 2 (97), 69-70.
9. Kaplan SA: *Minimally invasive therapies for benign prostatic hyperplasia in the new millennium: long - term data*. J Urol 2002, 168, 1661-1665.
10. Elzayat EA, Habib EJ, Elhilali MM: *Holmium laser enucleation of prostate for patients in urinary retention*. Urology 2005, 66, 789-791.
11. Kuntz RM, Lehrich K: *Transurethral holmium laser enucleation versus transvesical enucleation for prostate adenoma greater than 100 g: a randomized prospective trial of 120 patients*. J Urol 2002, 168, 1465-1468.

Adres do korespondencji / Correspondence

Sławomir A. Dutkiewicz
ul. Lachmana 2 m. 56
02-786 Warszawa
tel. 48 502 025 880
sad1947@wp.pl

Adenomektomia laparoskopowa w leczeniu łagodnego rozrostu stercza

Laparoscopic adenomectomy in the treatment of benign prostatic hyperplasia

Marcin Słojewski, Adam Gołąb, Marcin Gałęski, Andrzej Sikorski

Katedra i Klinika Urologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Słowa kluczowe/key words

stercz ► gruczolak stercza ► leczenie operacyjne ► adenomektomia ► laparoscopia prostate ► prostatic adenoma ► surgical treatment ► prostatectomy ► laparoscopy

Streszczenie

Wstęp. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia o laparoskopowej adenomektomii (LA) jako alternatywie dla operacji otwartej. Stosowana jest technika dostępu zarówno przezotrebkowego, będąca odwzorowaniem metody Millina, jak i przezpęcherzową. W niniejszej pracy przedstawiamy własne doświadczenia w tym zakresie. Przewodzący również szczegółowo stosowaną przez nas technikę operacyjną.

Materiał i metody. W okresie od 12.2006 do 10.2007 wykonaliśmy 10 zabiegów LA u mężczyzn w wieku od 59 do 78 lat. Objętość stercza mierzona za pomocą ultrasonografii przezodbytniczej wynosiła 110-190 cm³. Operacje wykonano w znieczuleniu ogólnym z dostępu pozaotrzewnowego. W trzech przypadkach zastosowano metodę przezpęcherzową, a w siedmiu technikę przezotrebkową Millina, w tym w sześciu z zastosowaniem metody „finger assisted”.

Wyniki. Spośród 10 operacji w dwóch przypadkach nastąpiła konieczność konwersji do zabiegu otwartego. Nie stwierdzano żadnych poważnych powikłań śródoperacyjnych. Średni czas operacji wyniósł 82 min, a masa usuniętego gruczolaka wynosiła średnio 98 g. Utratę krwi w czasie operacji oceniono na średnio 280 ml. Czas hospitalizacji po operacji wyniósł od 3 do 7 dni (śr. 4,1).

Wnioski. Adenomektomia jest operacją, którą można wykonać laparoskopowo. Naszym zdaniem dostęp pozaotrzewnowy jest bardziej odpowiedni, gdyż umożliwia konwersję do operacji otwartej w przypadku podjęcia takiej decyzji. Uzyskane przez nas wstępne wyniki sugerują, że w ośrodkach mających doświadczenie w urologii laparoskopowej możliwe jest w przyszłości wprowadzenie tej metody jako rutynowego postępowania u chorych kwalifikujących się do adenomektomii. Na podkreślenie zasługuje fakt krótkiej hospitalizacji i niski odsetek powikłań, co może być dodatkowym argumentem na rzecz traktowania LA jako cennej alternatywy dla operacji otwartej.

Summary

Introduction. Recently reports about laparoscopic prostatectomy (LP) has been published Millin's transcapsular technique or transvesical approach is used by particular authors. In this paper we present our experience with LA. We also describe in details our surgical technique.

Material and methods. Between 12.2006 and 10.2007 we have performed 10 LAs in men from 59 to 78 years old. Prostate volume, evaluated with transrectal ultrasonography was between 110 and 190 ccm. All procedures were performed under general anaesthesia with extraperitoneal approach. In three cases transvesical technique was applied, and in seven cases Millin's method was used with "finger assisted" removal of adenoma in six of them.

Results. Among ten operations there were two cases of conversion to open procedure. There were no serious intraoperative complications. Average "skin to skin" operative time was 82 minutes. The weight of removed adenoma was approximately 98 g. The mean blood loss was evaluated on 280 ml. Hospital stay was from 3 to 7 days (aver. 4,1).

Conclusions. LA is a feasible technique. In our opinion extraperitoneal approach is more suitable and allows the classic approach in case of conversion. Our preliminary results suggest the possibility to introduce this method in the future as a routine in centers with laparoscopic skills. Shorter hospitalization and low complication rate are additional advantages. This minimally invasive technique is a reasonable alternative to open simple prostatectomy.

Wprowadzenie

Adenomektomia, nazywana również prostatektomią prostą, jest zabiegiem o długiej historii i uznanej wartości w leczeniu łagodnego rozrostu stercza. Opisano ponad trzydzieści modyfikacji tej operacji, które różnią się przede wszystkim drogą dostępu chirurgicznego oraz techniką hemostazy łoży po wyluszczonej tkance gruczolowej. Klasycznym wskazaniem do adenomektomii

jest wielkość gruczolaka stercza, przekraczająca według różnych autorów od 75 do 150 cm³ i/lub towarzyszące następstwa długotrwałej obturacji dolnych dróg moczowych pod postacią kamicy pęcherza moczowego i/lub uchyłków pęcherza, które wymagają jednoczesowego wycięcia chirurgicznego.

Dzięki rozwojowi przezcewkowych, endoskopowych technik wycięcia gruczolaka stercza popularność i rozpowszechnienie adenomektomii znacznie spadły. Obecnie stosowane resektoskopy

zarówno mono- jak i bipolarne, przepływowo, techniki waporyzacji lub enukleacji laserowej i elektrody znacznie zwiększające wydajność cięcia, zmniejszają efektywny czas zabiegu i ryzyko wystąpienia jego powikłań pod postacią zespołu porosekcyjnego lub intensywnych krwawień. Konkrementy w pęcherzu moczowym mogą być również z powodzeniem leczone przezcewkowo lub nadłonowo z użyciem szeregu technik destrukcji i ewakuacji kamieni. Nie bez znaczenia pozostają preferencje i doświadczenie operatora, co sprawia, że wielkość guzka praktycznie nie stanowi przeciwwskazania do zabiegu przezcewkowego. Adenomektomia wciąż jednak ma swoje miejsce w zabiegowym leczeniu gruczolaka stercza i według różnych źródeł jej odsetek wśród inwazyjnych zabiegów wykonywanych z tego powodu wynosi w Europie 32-59%, a w niektórych krajach nawet do 68% [1,2,3].

W ostatnich latach ukazały się doniesienia o wykonywaniu tej operacji z dostępu laparoskopowego. Wskazania do adenomektomii laparoskopowej powinny być takie same, jak te stawiane dla operacji otwartej. W związku z tym, że czasami różnią się one w zależności od ośrodka (wyposażenie, doświadczenie w przezcewkowym leczeniu dużych gruczolaków, preferencje itd.) należy zwrócić uwagę przede wszystkim na względne przeciwwskazania do tego typu operacji. Zalicza się do nich znaczną otyłość pacjenta, wcześniejsze zabiegi w obrębie miednicy mniejszej i zabiegi przezcewkowe na sterczu, które mogą utrudniać lub uniemożliwiać preparowanie gruczolaka. Należy wziąć również pod uwagę wszelkie przeciwwskazania natury anestezyjologiczno-internistycznej, jak zaburzenia krzepnięcia i niewydolność krążeniowo-oddechowa. W diagnostyce przedoperacyjnej obowiązuje wykonanie podstawowych badań biochemicznych, oznaczenie poziomu PSA, a w razie jego podwyższenia również biopsja stercza, badanie przepływu cewkowego, wypełnienie przez chorego kwestionariusza IPSS oraz ultrasonografia przezodbytnicza z oznaczeniem dokładnej objętości gruczolaka krokowego i jego strefy przejściowej.

W niniejszej pracy przedstawiamy własne doświadczenia z zakresu adenomektomii laparoskopowej.

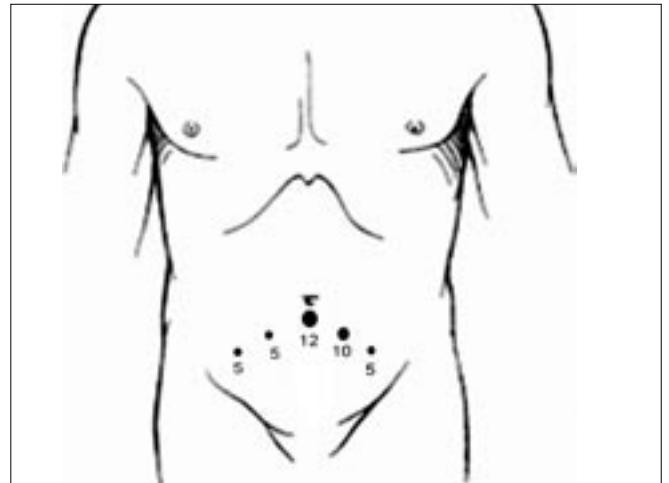
Materiał i metody

W okresie od 12.2006 do 10.2007 r. wykonaliśmy dziesięć zabiegów adenomektomii laparoskopowej, z czego trzy metodą przezpęcherzową i siedem w technice przestobekowej Millina, w tym sześć z zastosowaniem metody „finger assisted”. Średni wiek chorych wynosił 72,6 roku (min. 59, maks. 78). Objętość stercza mierzona za pomocą ultrasonografii przezodbytnicznej wynosiła od 110 do 190 cm³ (śr. 130). Średni wynik w kwestionariuszu IPSS wynosił 19,5 pkt. (min. 13, maks. 23), a przepływ cewkowy wahał się od 5,5 do 12,4 ml/s (śr. 7,4).

Technika adenomektomii laparoskopowej

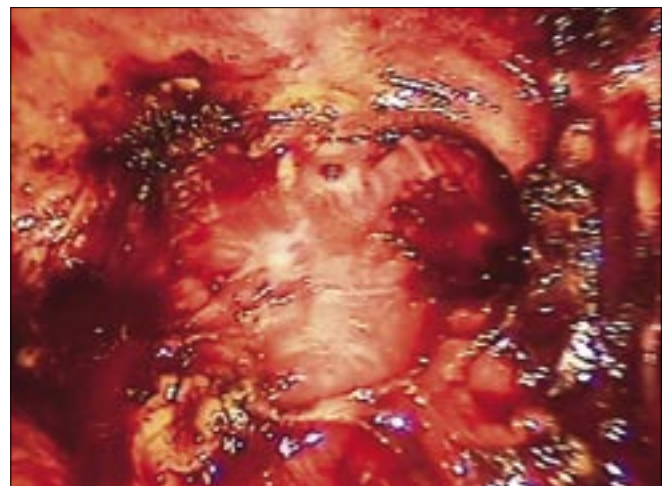
Pacjent ułożony jest na plecach, z miednicą wygiętą przez zgięcie stołu lub podłożenie wałka. Nogi powinny być rozchylone w celu uzyskania dostępu do odbytu. Stół operacyjny pochylony w 30° pozycji Trendelenburga, krocze, moszna, prącie i brzuch odkażone według standardowo stosowanej procedury. Prącie powinno być dostępne w polu operacyjnym przez cały czas zabiegu.

Po obmyciu pola operacyjnego cewnik Foleya 16F jest zakładany do pęcherza moczowego w celu jego opróżnienia. Balon cewnika zostaje wypełniony 15 ml soli fizjologicznej. Dostęp pozaotrzew-



Ryc. 1. Schemat ustawienia trokarów w trakcie adenomektomii laparoskopowej.

Fig. 1. Localization of trocars during laparoscopic adenomectomy.



Ryc. 2. Wypreparowana przednia powierzchnia stercza.

Fig. 2. Anterior plane of prostate exposed.

nowy wytwarzany jest analogicznie jak w przypadku prostatektomii radykalnej. Trokar 10-12 mm, służący jako port do kamery, umieszczany jest w cięciu podłużnym wykonywanym poniżej pępka.

Cięcie podłużne zdaniem autorów ułatwia usunięcie preparatu i jest korzystniejsze, gdy zajdzie konieczność konwersji do operacji otwartej.

Przestrzeń robocza wytwarzana jest na tępo początkowo palcem wskazującym, a następnie za pomocą optyki lub balonu wypełnionego płynem lub powietrzem. Następne trokary zakładane są pod kontrolą wzroku po uszczelnieniu portu kamery szwem skórny, w następującej kolejności: w lewym podbrzuszu dwa trokary 5 i 10 mm dla operatora, oba umieszczane nieco poniżej linii McBurneya; w prawym podbrzuszu, lustrzanie zakładane są dwa trokary 5 mm z przeznaczeniem dla I asysty (preparator i ssak) oraz dla operatora dla posługiwania się imadłem laparoskopowym (ryc. 1). Skrajny trokar 5 mm po stronie prawej jest zakładany opcjonalnie.

Po wprowadzeniu trokarów operator posługując się nożycami oraz preparatorem mono- lub bipolarnym oczyszcza przednią powierzchnię stercza (ryc. 2) aż do uwidocznienia powierzchownych splotów żylnych torebki, obustronnie powięzi miedniczej oraz szyi pęcherza. Krwawienie na tym etapie zabiegu jest niewielkie i może być z powodzeniem koagulowane za pomocą



Ryc. 3. Poprzeczne nacięcie przedniej torebki stercza w dostępie przetrzebkowym (Millina).

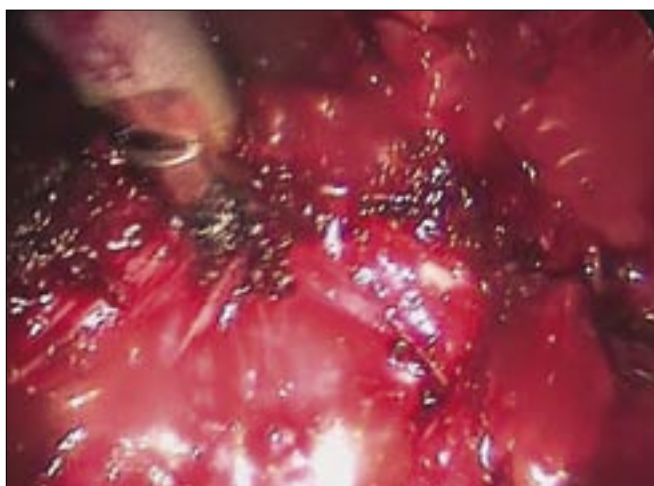
Fig. 3. Transverse incision of anterior prostatic capsule in transcapsular (Millin) approach.

diatermii mono- lub bipolarnej. Autorzy w swoim materiale wykorzystują zarówno dostęp przezpęcherzowy, jak i pozapęcherzowy, tak jak w klasycznej operacji Millina. Wskazaniem do otwarcia pęcherza jest np. konieczność wydobycia współistniejących kamieni lub istniejący trzeci płat gruczolaka.

Dostęp przetrzebkowy

Przed nacięciem wypreparowanej przedniej powierzchni stercza, za pomocą diatermii bipolarnej, wyznaczana jest poprzeczna linia cięcia, przebiegająca w połowie długości stercza. Jej wielkość uzależniona jest od wielkości gruczolaka. Koagulacja powierzchni stercza przed jej nacięciem pozwala również na uniknięcie krwawienia z drobnych naczyń torebkowych. Autorzy nie stosują żadnych dodatkowych szwów hemostatycznych. Najodpowiedniejszym narzędziem do otwarcia torebki stercza jest nóż harmoniczny (ryc. 3).

Po otwarciu torebki ukazuje się biaława powierzchnia gruczolaka stercza (ryc. 4). Cewnik Foleya jest usuwany z pęcherza. Należy poświęcić dużo uwagi na znalezienie odpowiedniej warstwy, w której preparowana będzie tkanka. Pomocne jest w tym delikatne unoszenie dolnego brzegu naciętej torebki i oddzielenie jej od tkanki gruczolowej oraz ucisk wywierany przez



Ryc. 4. Stan po nacięciu torebki, widoczna biaława powierzchnia gruczolaka stercza.

Fig. 4. White adenoma tissue visible after incision of the capsule.

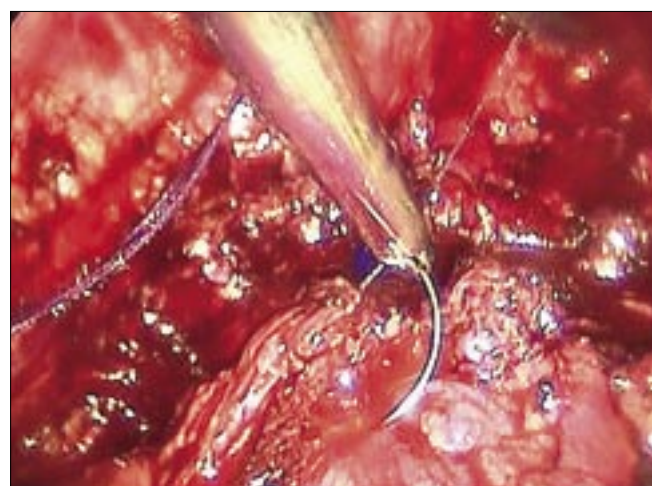


Ryc. 5. Technika „finger assisted”. Wyluszczenie gruczolaka przez nacięcie skóry nad spojeniem łonowym.

Fig. 5. „Finger assisted” technique. Enucleation of adenoma through skin incision above symphysis.

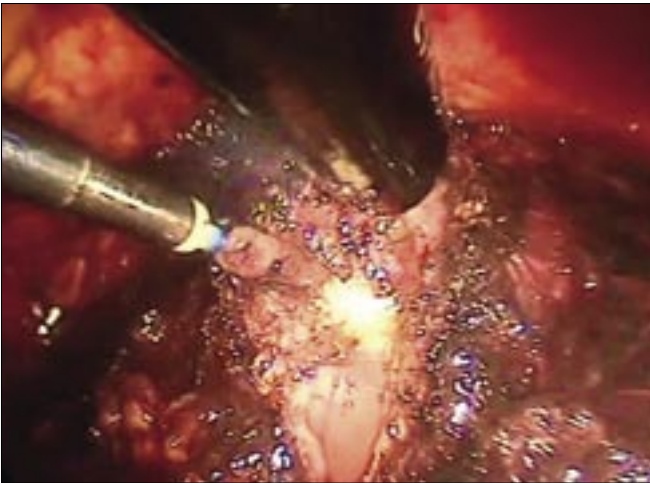
asystenta ssakiem na gruczolak. Preparowanie należy prowadzić zarówno do dołu, w kierunku cewki, jak i bocznie. Bardzo przydatnym narzędziem przy wyluszczeniu gruczolaka jest nóż harmoniczny i końcówka ssaka. W niektórych przypadkach, szczególnie przy dużych gruczolakach lub przy braku klarownej warstwy do preparowania, zamiast podejmować przedwczesną decyzję o konwersji do operacji otwartej, można zastosować technikę „finger-assisted”. Polega ona na wykonaniu tuż powyżej spojenia łonowego nacięcia o długości około 3-4 cm. Po desuflacji oraz usunięciu wszystkich narzędzi i kamery z pola operacyjnego operator wprowadza przez ten otwór palec wskaźujący i, pomagając sobie palcem drugiej ręki wprowadzonym do odbytu, dokonuje wyluszczenia „na ślepo”, analogicznie jak przy operacji klasycznej (ryc. 5). Problemem występującym szczególnie u otyłych pacjentów może być niewystarczający „zasięg” palca. Wówczas po wyluszczeniu i usunięciu części gruczolaka przez otwór w podbrzuszu jest on uszczelniany opinakami, a dalsze preparowanie tkanki położonej głębiej prowadzone jest laparoskopowo.

Po usunięciu tkanki, w całości lub częściowo w fragmentach, jest ona układana w dole biodrowym. Usunięcie preparatu należy odłożyć na koniec operacji, ponieważ na tym etapie najważniej-



Ryc. 6. Szew torebki stercza.

Fig. 6. Suturing of prostatic capsule.

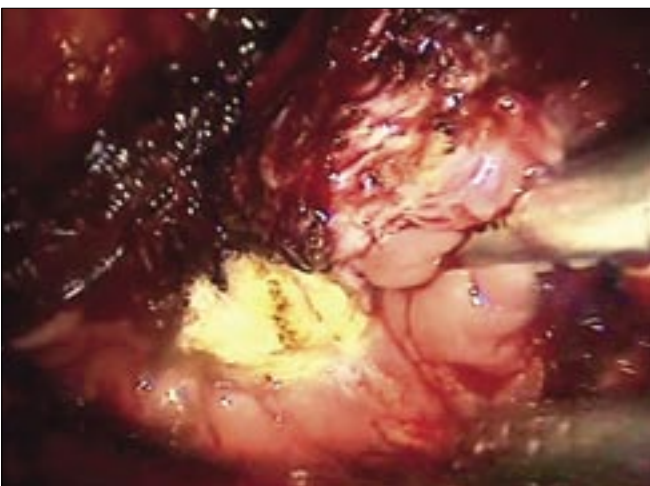


Ryc. 7. Podłużne nacięcie stercza i szyi pęcherza w dostępie przezpęcherzowym.

Fig. 7. Longitudinal incision of prostate and bladder neck in transvesical approach.

szym zadaniem jest zapewnienie odpowiedniej hemostazy. Przy dostępie przeztorebkowym wewnątrz pęcherza i ujścia moczowodowe są przez cały czas operacji niewidoczne. Po wyluszczeniu gruczolaka drobne naczynia wewnętrznej powierzchni torebki chirurgicznej stercza mogą być skoagulowane, jednak jest to dość czasochłonne i z reguły nie przynosi odpowiedniego efektu hemostatycznego, który osiągany jest poprzez szczelne zeszytowanie torebki. Zakłada się cewnik Dufoura 20F, a jego balon napęcznieje w pęcherzu do 10 cm³. Istotne jest, aby pod kontrolą wzroku, precyzyjnie umieścić końcówkę cewnika w otworze w pęcherzu. Zdarza się, że niedokładnie lub zbyt płytko założony cewnik zwinnie się w łożu, co może być przyczyną powikłań w okresie pooperacyjnym (zatrzymanie moczu, krwawienie z cewnika). Przy małym krwawieniu i dobrej widoczności brzegu błony śluzowej pęcherza można zdecydować się na założenie 1-2 szwów restrykcyjnych, co polega na zbliżeniu błony śluzowej i przyszytciu jej do tylnej powierzchni łoży.

Ostatni etap operacji polega na szczelnym zaszytciu łoży szwem ciągłym. Autorzy wykorzystują do tego celu szew Vicryl 3-0. Pierwsze wtkucie jest zakładane w prawym kącie otworu w torebce i szew prowadzony jest ku stronie lewej (ryc. 6). W celu skrócenia czasu zabiegu obie pętle szwu, początkową i końcową, można zastąpić, zakładając na nici po dwa klipsy



Ryc. 8. Preparowanie lewego płata gruczolaka. Widoczne nacięcie błony śluzowej pęcherza.

Fig. 8. Removing of left lobe of adenoma. The incision of bladder mucosa is visible.



Ryc. 9. Odcięcie cewki moczowej poniżej gruczolaka.

Fig. 9. Isolation of urethra below the level of adenoma.

tytanowe lub wchłaniające. Po osiągnięciu połowy długości szwu jego napięcie może być wzmocnione przez jego przełożenie lub aplikację klipsa. Od tego momentu łatwiej też jest zakładać kolejne szwy, przekładając imadło do skrajnego trokara 5 mm po stronie prawej ciała pacjenta. Szew ciągły torebki powinien być zakładany głęboko, aby zapewnić szczelność i odpowiedni efekt hemostatyczny. Istotna rola asysty polega w tym czasie na ciągłej pracy ssakiem i pociąganiu szwu prowadzonego przez operatora.

Po zamknięciu torebki stercza balon cewnika uzupełniany jest do 20 cm³, sprawdzana jest hemostaza, a tkanka gruczolaka usuwana w worku laparoskopowym lub za pomocą kleszczyków Babcocka. Należy to robić przez najszerzy otwór w powłokach, czyli poniżej pępka lub przy technice „finger assisted” przez otwór nad spojeniem łonowym. W tym celu kamera powinna być przełożona do trokara 10 mm w lewym podbrzuszu, aby kontrolować etap odnajdowania i usuwania fragmentów gruczolaka. Pojedynczy dren Redona jest zakładany przez jeden z trokarów 5 mm. Szwy skórne kończą zabieg.

Pozaozrowne zabiegi laparoskopowe w miednicy mniejszej dość często powodują wystąpienie *pneumoscrotum*, czyli nagromadzenie się dwutlenku węgla w mosznie, co objawia się monstualnym często jej powiększeniem. Jest to zjawisko niegroźne i można je zlikwidować na koniec operacji, wykonując masaż moszny przy otwartym drenie.

Dostęp przezpęcherzowy

W przypadku wyboru tej techniki lub wskazań do niej cięcie przedniej powierzchni torebki stercza prowadzi się podłużnie, pośrodkowo, rozpoczynając w połowie odległości pomiędzy wierzchołkiem stercza a szyją pęcherza (ryc. 7). Cięcie obejmuje szyję pęcherza i jego przednią ścianę na długości około 3-4 cm, co umożliwia kontrolę jego wnętrza i lokalizację ujść moczowodowych. Preparowanie gruczolaka należy również rozpocząć od jego przedniej powierzchni, przechodząc ku bokom i stopniowo ku tyłowi (ryc. 8-11). Błona śluzowa pęcherza pokrywająca płat śródpęcherzowy powinna być przed nacięciem skoagulowana w celu uniknięcia krwawienia. Nie należy używać koagulacji w pobliżu ujść moczowodowych. Preparowanie tylnej powierzchni torebki jest przy tym dostępie łatwiejsze, szczególnie przy forsownym uniesieniu masy gruczolaka ku górze i w kierunku spojenia łonowego za pomocą silnie trzymającego



Ryc. 10. Loża po wyluszczeniu gruczolaka.

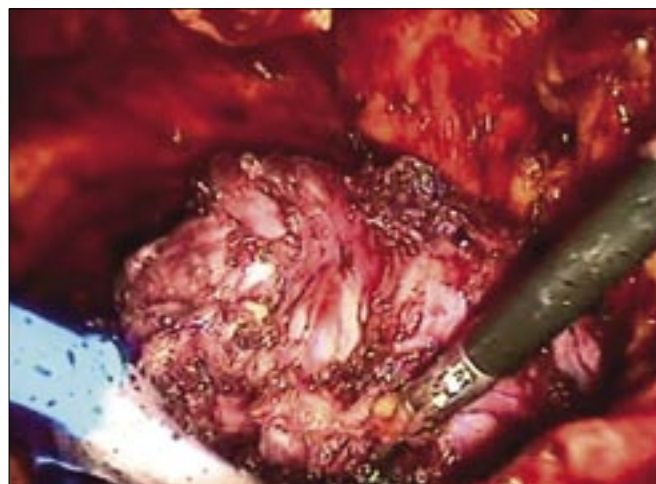
Fig. 10. The lodge after adenoma enucleation.

narzędzia typu Kocher lub Babcock. Do zamknięcia pęcherza i torebki wystarczający jest poprzednio opisany szew jednowarstwowy (ryc. 12, 13). Ze względu na możliwość potencjalnej nieszczelności pęcherza i ryzyko przecieku moczu, wskazane jest wykonanie próby szczelności, polegającej na podaniu przez cewnik 150 ml płynu. Końcowe etapy operacji są identyczne, jak w opisanym powyżej dostępie przetorebkowym.

Istnieje jeszcze jedna wersja dostępu, stanowiąca niejako wersję „pośrednią” obu metod opisanych powyżej. Polega on na poprzecznym nacięciu pęcherza tuż powyżej jego szyi i uzyskaniu w ten sposób dostępu do światła pęcherza moczowego [4].

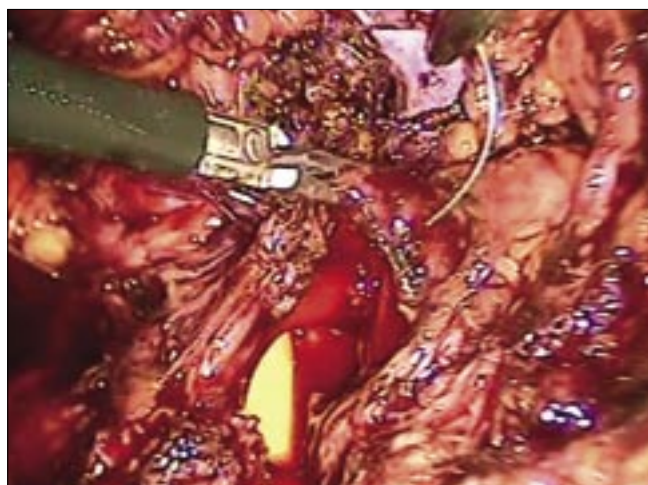
Wyniki

Spośród dziesięciu operacji w dwóch przypadkach nastąpiła konieczność konwersji do zabiegu otwartego z powodu nasilonego krwawienia i problemów z wyluszczeniem gruczolaka u mężczyzn, którzy przebyli kilka miesięcy wcześniej biopsję stercza. Nie stwierdzano żadnych poważnych powikłań śródoperacyjnych. W dwóch przypadkach nastąpiło niezamierzone otwarcie jamy otrzewnowej. Czas operacji wahał się od 65 do 150 minut (śr. 82). Masa usuniętego gruczolaka wynosiła średnio 98 g (min. 70, maks. 160). Utratę krwi w czasie operacji oceniono na od 150



Ryc. 11. Uwolniony w całości gruczolak.

Fig. 11. Entire adenoma freed.



Ryc. 12. Szew przedniej torebki stercza.

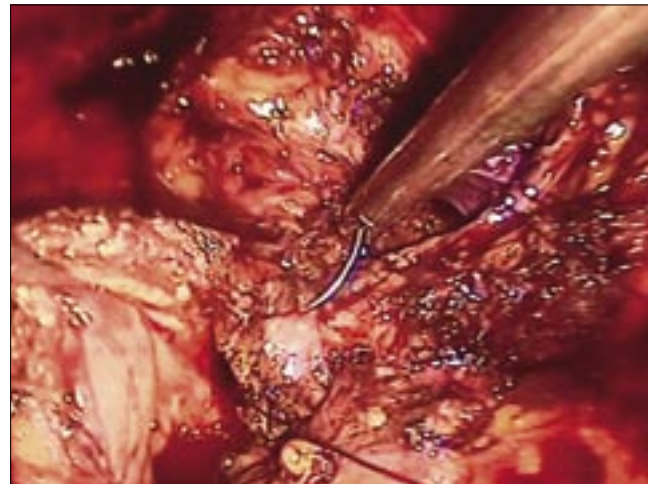
Fig. 12. Suturing of anterior prostatic capsule.

do 600 ml (śr. 280 ml). Czas hospitalizacji po operacji wyniósł od 3 do 7 dni (śr. 4,1). Żaden z chorych nie wymagał śródoperacyjnego uzupełniania krwi. Przebieg pooperacyjny był powikłany u jednego chorego operowanego techniką przepęcherzową, u którego w kilka godzin po operacji wystąpiło intensywne krwawienie z pęcherza moczowego oraz objawy jego tamponady. Wykonano cystoskopię, wyflukano z pęcherza skrzepy oraz skoagulowano silnie krwawiące naczynie, zlokalizowane w linii szwu przedniej ściany pęcherza. Dalszy przebieg pooperacyjny był niepowikłany. W obserwacji stwierdzono również jedno odległe powikłanie pod postacią zwężenia cewki opuszkowej, objawiające się zmniejszeniem strumienia moczu w dziewięć miesięcy po operacji. Zwężenie skutecznie leczono endoskopowo. Szczegóły wyników czynnościowych przedstawiono w tabeli I.

Dyskusja

Ewolucja technik laparoskopowych w ostatnich latach narzuciła pewnego rodzaju presję szukania wskazań do jej zastosowania i rozwoju. Kwestią czasu było udowodnienie, że adenomektomia jest kolejną operacją możliwą do wykonania z dostępu laparoskopowego.

Pierwsze, kazuistyczne doniesienie na ten temat, autorstwa Mariano i wsp., ukazało się w 2002 roku [5]. W opracowanej



Ryc. 13. Szew przedniej ściany pęcherza moczowego.

Fig. 13. Suturing of anterior bladder wall.

Tab. I. Wyniki adenomektomii laparoskopowej.

Table I. Results of laparoscopic adenomectomy.

	n	Śr. Pw (cm ³)	Śr. masa usuniętej tkanki (g)	Śr. czas operacji (min)	Śr. utrata krwi (ml)	Śr. Q max przed operacją (ml/s)	Śr. Q max po operacji	Śr. czas hospitalizacji (dni)	IPSS przed operacją	IPSS po operacji
Sotelo et al [4]	17	93	72	156	516	7	22,8	2	24,5	9,9
Mariano i wsp. [6]	60	144	131	138	331	4,8	19,9	3,5	28,3	5,1
Van Valthoven et al. [7]	18	95	47	145	192	4,3	17,9	5,9	b.d.	b.d.
Porpiglia et al [9]	20	94	69	107	411	8,8	27,2	7,8	20,9	10
Baumert et al [10]	30	121	77	115	367	8,1	24,6	5,1	22,4	5,7
Wyniki własne	10	130	98	82	280	8,6	18,8	4,1	18,3	5,6

b.d. – brak danych

przez siebie technice wykorzystywali oni dostęp przezotrzewnowy z użyciem pięciu trokarów. Po wypreparowaniu przedniej powierzchni pęcherza i przestrzeni Retziusa zakładano podłączenia hemostaticzne na spłot żylny przedniej powierzchni stercza łącznie z więzadłami łonowo-stercowymi oraz obustronnie, bocznie w okolicy szyi pęcherza. Za pomocą noża harmonicznego nacinano podłużnie przednią torebkę stercza wraz z szyją pęcherza. Tkanka gruczołowa uwalniana była nożem harmonicznym i „na tępo”. Zakładano dodatkowe dwa szwy hemostaticzne na szyję pęcherza, na godz. 5 i 7 oraz wykonywano retrygonizację. Stosująca analogiczną technikę ta sama grupa w 2006 roku opublikowała swoje sześciolate doświadczenia z grupą sześćdziesięciu chorych, co stanowi największy dotąd opublikowany materiał [6]. Wskazaniem do zabiegu była szacowana w TRUS masa gruczolaka powyżej 75 g, która w operowanej grupie wynosiła od 80 do 422g (śr. 144). U wszystkich pacjentów wykonywano przed zabiegiem biopsję stercza w celu wykluczenia raka, a średni poziom PSA wynosił 9 ng/ml (2,5-26). Średni czas operacji wyniósł 138 minut (80-242), a utratę krwi oceniono na 330 ml (85-850). Nie stwierdzono żadnych większych powikłań śródoperacyjnych, nie było konieczności konwersji do operacji otwartej ani konieczności transfuzji u żadnego z operowanych chorych. Czas hospitalizacji wyniósł od 2 do 7 dni (śr. 3,5), a średni czas utrzymywania cewnika 4,6 dnia (3-7 dni). Masa usuniętej w czasie operacji tkanki wynosiła średnio 131 g (68-398). Porównując parametry subiektywne i obiektywne przed i po operacji zanotowano punktowy spadek punktacji IPSS z 28,3 na 5,15 oraz poprawę w zakresie maksymalnego przepływu cewkowego z 4,78 do 19,93 [6].

W 2004 r. van Valthoven i wsp. opublikowali własne doświadczenia w zakresie adenomektomii laparoskopowej, stosując odmienną technikę operacyjną, będącą odwzorowaniem metody Millina [7]. Wykorzystywali oni dostęp pozaotrzewnowy z zastosowaniem czterech trokarów. Torebka stercza nacinana była poprzecznie między dwoma podkuciami założonymi obustronnie około 1 cm poniżej szyi pęcherza. Uważamy, że stosowanie jakichkolwiek szwów hemostaticznych na torebkę stercza nie jest konieczne, jeśli jej otwarcia dokonuje się np. nożem harmonicznym, który zapewnia wystarczającą kontrolę krwawienia. Autorzy powyższej pracy oraz inni zwolennicy dostępu pozaotrzewnowego twierdzą, że jego wartość została udowodniona w przypadku dużych serii prostatektomii radykalnej, a jego zastosowanie zapobiega powikłaniom pod postacią uszkodzeń narządów położonych wewnątrzotrzewnowo i ogranicza ewen-

tualny zacieki moczu i krwi [8,9,10,11]. Naszym zdaniem dostęp pozaotrzewnowy jest ponadto bliższy „klasycznej” adenomektomii i pozwala na dokonanie konwersji bez konieczności niepotrzebnej eksploracji jamy otrzewnowej.

Technikę adenomektomii laparoskopowej stosuje się od niedawna i mało jest doniesień na temat jej skuteczności (tab. I). Z natury rzeczy wyniki tej operacji powinny być porównywane do jej „wersji” otwartej. Z dostępnej literatury wynika, że przy zachowaniu dobrych wyników czynnościowych, będących efektem usunięcia znaczącej przeszkody podpęcherzowej, operacja ta ma szereg zalet wynikających z zastosowania minimalnie inwazyjnej techniki laparoskopowej. W pracach porównujących obie metody autorzy podkreślają charakterystyczną dla grupy chorych operowanych laparoskopowo mniejszą utratę krwi, mniejsze zużycie środków przeciwbólowych w okresie pooperacyjnym, krótszy czas utrzymywania cewnika w pęcherzu moczowym i hospitalizacji. Wadą adenomektomii laparoskopowej jest jedynie czas operacji; różnica ta jest jednak nieistotna statystycznie i skraca się wraz z liczbą wykonanych operacji [9,10]. Nie zanotowano również istotnych różnic w parametrach operacyjnych i wynikach operacji wykonywanych na drodze przezotrebkowej i przezpęcherzowej [10]. Nasz materiał jest na razie zbyt mały, aby podjąć podobne porównania stosowanego dostępu. W miarę jednak zdobywanego doświadczenia przychylamy się do stwierdzenia, że radykalne wyluszczenie gruczolaka całkowicie na drodze laparoskopowej jest możliwe, zaś technika „finger assisted” może być przydatna na początku wdrażania metody, szczególnie u chorych szczupłych [11,12].

Wnioski

1. Adenomektomia jest operacją, którą można wykonać metodą laparoskopową. Zabieg ten można traktować również jako pierwszy etap w przypadku wykonywania prostatektomii radykalnej.
2. Dostęp pozaotrzewnowy ułatwia odwrócenie operacji do klasycznej, otwartej w przypadku podjęcia decyzji o konieczności konwersji.
3. Uzyskane przez nas wstępne wyniki sugerują, że w ośrodkach posiadających doświadczenie w urologii laparoskopowej możliwe jest w przyszłości wprowadzenie tej metody jako rutynowego postępowania u chorych kwalifikujących się do adenomektomii.
4. Krótki czas hospitalizacji, niski odsetek powikłań i minimalna traumatyzacja tkanek są dodatkowymi argumentami

na rzecz traktowania adenomektomii laparoskopowej jako cennej alternatywy dla operacji otwartej.

5. Wymagane są dalsze badania mające na celu porównanie wyników adenomektomii otwartej i laparoskopowej.

Praca naukowa finansowana ze środków na naukę w latach 2007-2010 jako projekt badawczy.

Piśmiennictwo / Reference

1. Serretta V, Morgia G, Fondacaro L et al: *Management of symptomatic benign prostatic hyperplasia in southern Italy: a retrospective analysis of the Sicilian-Calabrian Society of Urology (SSCU) of 32,000 patients*. Urol Int 2003, 71, 16-21.
2. Torrelles GM, Lloret CV, Armada JR et al: *Results of the surgical treatment of benign prostatic hyperplasia in geriatric patients*. Arch Esp Urol 2007, 60, 23-30.
3. Pilpel D, Porath A, Pelega A: *Quantitative evaluation of prostatectomy for benign prostatic hypertrophy under a national health insurance law: a multi-centre study*. J Eval Clin Pract 2002, 8, 9-18.
4. Sotelo R, Spaliviero M, Garcia-Segui A et al: *Laparoscopic retropubic simple prostatectomy*. J Urol 2005, 173, 757-760.
5. Mariano MB, Graziottin TM, Tefilli MV: *Laparoscopic prostatectomy with vascular control for benign prostatic hyperplasia*. J Urol 2002, 167, 2528-2529.
6. Mariano MB, Tefilli MV, Graziottin TM et al: *Laparoscopic prostatectomy for benign prostatic hyperplasia-a six-year experience*. Eur Urol 2006, 49, 127-131.
7. van Velthoven R, Peltier A, Laguna MP, Piechaud Th: *Laparoscopic extraperitoneal adenomectomy (Millin): pilot study on feasibility*. Eur Urol 2004, 45, 103-109.
8. Bollens R, Bossche M, Roumequere T et al: *Extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. Results after 50 cases*. Eur Urol 2001, 40, 65-69.
9. Porpiglia F, Terrone C, Renard J et al: *Transcapsular adenomectomy (Millin): a comparative study, extraperitoneal laparoscopy versus open surgery*. Eur Urol 2006, 49, 120-126.
10. Baumert H, Ballaro A, Dugardin F, Kaisary A: *Laparoscopic versus open simple prostatectomy: a comparative study*. J Urol 2006, 175, 1691-1694.
11. Słojewski M, Gołąb A, Petrasz P i in: *Adenomektomia laparoskopowa – pierwsze doświadczenia dotyczące metody*. Urol Pol 2007, Suppl 1, 53-54.
12. Słojewski M, Petrasz P, Gołąb A et al: *'Finger-assisted' laparoscopic adenomectomy – a feasible method of removal of large prostatic adenomas*. Eur Urol Meet 2007, 2, 22.

Adres do korespondencji / Correspondence

Marcin Słojewski
Klinika Urologii PAM
ul. Powstańców Wielkopolskich 72
70-111 Szczecin
tel. (091) 466 11 00
martwist@post.pl

Wartość prognostyczna badania patomorfologicznego w przypadku raka nerki

Prognostic value of histological examination of renal cell carcinoma

Iwona Wypychowska¹, Anna Bąkiewicz², Stanisław Sporny²

¹Zakład Patomorfologii Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kaliszu

²Zakładu Patomorfologii Stomatologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Słowa kluczowe/key words

nerka ► rak nerki ► bcl-2 ► PCNA ► rokowanie ► immunohistochemia
kidney ► renal cell carcinoma ► bcl-2 ► PCNA ► prognosis ► immunohistochemistry

Streszczenie

Wstęp. Rak nerki jest guzem wywodzącym się z komórek nabłonka cewek tego narządu (WHO), w którym obok tradycyjnych czynników rokowniczych, takich jak stopień zaawansowania klinicznego, stopień złośliwości histologicznej oraz typ mikroskopowy, poszukuje się innych wskaźników złośliwości biologicznej.

Materiały i metody. Analizie histoklinicznej poddano materiał po nefrektomii wykonanej w Wojewódzkim Szpitalu Zespołowym w Kaliszu z powodu guza nerki. Wyselekcjonowano 77 przypadków raka nerki u osób, których losy (data zgonu lub aktualny stan zdrowia) są znane (44 mężczyzn, 33 kobiety, średni wiek: 61,1 roku \pm 10,9). Po ocenie makroskopowej wykonano preparaty histopatologiczne (H+E) oraz odczyny immunohistochemiczne (met. ABC) z wykorzystaniem komercyjnych przeciwciał DAKO na PCNA i bcl-2. Analizie statystycznej poddano następujące parametry: płeć i wiek chorych, czas przeżycia, palenie tytoniu, konsumpcję alkoholu, wielkość guza, typ mikroskopowy raka, wylewy krwi, martwicę, naciekanie tkanki tłuszczowej okołonerkowej i żyły nerkowej, indeksy PCNA i bcl-2.

Wyniki. Wyróżniono pięć typów histopatologicznych raka nerki: jasnokomórkowy (53), ziarnistokomórkowy (5), brodawkowaty (10), chromofobowy (7), torbielowaty (2). Ujawniono szereg istotnych statystycznie zależności. Znamienne gorzej rokują raki nerki u osób, które spożywały alkohol. Rokowanie znacząco pogarsza również martwica guza oraz naciekanie tkanki tłuszczowej i żyły nerkowej przez komórki nowotworowe. Najgorszym rokowaniem cechuje się rak ziarnistokomórkowy. W guzach cechujących się silną inwazyjnością indeks immunoreaktywności bcl-2 jest wysoki.

Wniosek. Odczyny immunohistochemiczne na PCNA i bcl-2 mogą okazać się przydatne – w powiązaniu z rezultatami klasycznej oceny histopatologicznej – w wyodrębnianiu guzów cechujących się gorszym rokowaniem.

Summary

Introduction. Renal cell carcinoma is the tumor deriving from the renal tubular epithelium (WHO) in which, apart from traditional prognostic factors, such as: stage, grade and histological type, investigations of others indicators of biological malignancy are carried out.

Material and methods. Histological and clinical analyses were performed on nephrectomy material from Voivodeship Hospital in Kalisz – 77 cases of patients with well known follow-up were selected (44 men and 33 women, mean age 61,1 \pm 10,9). After the gross examination, histological slides (H+E) and immunohistochemical staining (ABC technique with use of commercial PCNA and bcl-2 DAKO antibodies) were prepared.

Statistical analysis of following parameters was performed: age, sex, survival, smoking, alcohol consumption, tumor size, histological type of carcinoma, hemorrhages into the tumor, tumor necrosis, infiltration of perirenal fat tissue, infiltration of renal vein and PCNA and bcl-2 indexes.

Results. Five histological types of renal cell carcinoma were distinguished: clear cell carcinoma (53), granular cell carcinoma (5), papillary carcinoma (10), chromophobe carcinoma (7), cystic carcinoma (2).

Statistically significant dependences were revealed: 1. Significantly poorer prognosis is observed in alcohol consuming patients. 2. The presence of necrosis and infiltration of perirenal fat tissue and renal vein makes the prognosis worse. 3. The worst prognosis is associated with granular cell carcinoma. 4. There is high index of immunoreactivity of bcl-2 in deeply invasive neoplasms.

Conclusion. The PCNA and bcl-2 staining may be useful, in addition to the classic microscopic examination result, in distinguishing worse prognosing cases.

Wprowadzenie

Rak komórek nerkowych (RCC – renal cell carcinoma), stanowiący około 3% wszystkich złośliwych nowotworów u ludzi dorosłych, jest (w myśl definicji Światowej Organizacji Zdrowia)

guzem wywodzącym się z komórek nabłonka cewek tego narządu. W praktyce klinicznej w polskim mianownictwie stosuje się uproszczone określenie „rak nerki”. W 2000 roku w Polsce zarejestrowano 3 408 zachorowań na złośliwe nowotwory nerki i 2 256 zgonów z ich powodów. Rak nerki stanowi w naszym

kraju 3,6% wszystkich złośliwych nowotworów u mężczyzn i 2,6% wszystkich złośliwych nowotworów u kobiet. W 2002 roku na świecie rozpoznano RCC u 208 408 chorych, co stanowiło 1,9% wszystkich nowotworów złośliwych [1,2]. Rak nerki jest nowotworem wieku starszego, a najwyższa zachorowalność przypada na szóstą i siódmą dekadę życia. Tylko od 3 do 7% chorych nie przekroczyło 40. roku życia [3,4].

RCC występuje 2-3 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet, zarówno w krajach o wysokim, jak i niskim współczynniku zachorowalności. Większość ujawnionych nowotworów nerek to zmiany sporadyczne. Jednak 4% spośród wszystkich wykrytych raków nerki może występować rodzinnie m.in. w zespole von Hippel-Lindau czy zespole Brit-Hogg-Dube [4,5].

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat odnotowuje się stałą tendencję do powolnego wzrostu zachorowalności na ten rodzaj nowotworu u obojga płci. Rozpowszechnienie badań obrazowych (ultrasonografia, tomografia komputerowa, magnetyczny rezonans jądrowy), doprowadziło do znaczącego wzrostu odsetka przypadkowo wykrytych bezobjawowych raków nerki z 10% we wczesnych latach siedemdziesiątych XX wieku do 61% w 1998 roku, co nie pozostało bez wpływu na współczynnik zapadalności na raka tego narządu [6]. Niezależnie od wzrostu wykrywalności, zapadalność na RCC u obojga płci zwiększa się rocznie o około 2-4 proc. [1].

Według danych zawartych w piśmiennictwie zasadniczym czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania na RCC jest palenie tytoniu. Szacuje się, iż około 30% przypadków tego nowotworu etiopatogenetycznie wiąże się z tym nałogiem. Inne znane czynniki środowiskowe, działające kancerogennie na nerki, to: nitrozoaminy, kadm, azbest, niektóre rozpuszczalniki organiczne, pestycydy. Zwiększone ryzyko wystąpienia raka nerki obserwuje się też u osób otyłych, u chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz u nadużywających alkoholu [4,7,8]. Cechy takie jak: wiek, rasa i płeć wydają się mało istotne pod względem rokowniczym [1].

Klasyfikacja guzów nerek ma decydujące znaczenie dla ustalenia sposobu leczenia i określenia rokowania. Od 2004 roku obowiązuje nowa klasyfikacja WHO raka nerki, która wyróżnia następujące jego typy:

- rak jasnokomórkowy,
- wielokomorowy torbielowaty jasnokomórkowy rak nerki,
- rak brodawkowaty,
- rak chromofobowy,
- rak cewek zbiorczych Belliniego,
- rak rdzeniasty,
- rak z translokacją Xp11,
- rak związany z neuroblastoma,
- rak śluzowy cewkowy i wrzecionowatokomórkowy,
- rak niesklasyfikowany [9].

Postanowiliśmy zweryfikować niektóre współczesne poglądy dotyczące biologii RCC w aspekcie prognostycznym.

Materiały i metody

Analizie histoklinicznej poddano materiał po nefrektomii wykonanej w Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Kaliszu w latach 1991-1999 z powodu nowotworu nerki. Po przeprowadzeniu oceny makroskopowej materiału pooperacyjnego wykonano techniką parafinową preparaty histopatologiczne, początkowo zabarwione hematoksyliną i eozyną.

Łącznie wyselekcjonowano 77 przypadków raka nerki od osób, których losy (data zgonu lub aktualny stan zdrowia) są znane. W badanej grupie znalazło się 44 mężczyzn i 33 kobiety. W analizowanym materiale wyróżniliśmy 5 typów histopatologicznych tego nowotworu:

- rak jasnokomórkowy (53), w tym 5 przypadków F-1, 15 przypadków F-2, 20 przypadków F-3, 13 przypadków F-4;
- rak ziarnistokomórkowy (5), w tym 2 przypadki F-3, 3 przypadki F-4;
- rak brodawkowaty (10);
- rak chromofobowy (7);
- rak torbielowaty (2), oba przypadki zakwalifikowano jako F-1.

Odczyny immunohistochemiczne na skrawkach zawierających utkanie guza wykonano (met. ABC) z wykorzystaniem komercyjnych przeciwciał firmy DAKO na PCNA i bcl-2. Zastosowano przeciwciała monoklonalne: klon PC10 na PCNA oraz klon 124 na bcl-2. Za odczyn pozytywny w reakcji na PCNA uznano zabarwienie jąder komórkowych, a w reakcji na bcl-2 okołojądrowe zabarwienie cytoplazmy.

Analizie statystycznej pod kątem czasu przeżycia chorych poddane zostały następujące parametry kliniczne i zmiany mikroskopowe:

- płeć,
- wiek chorych,
- nałóg palenia tytoniu,
- konsumpcja alkoholu,
- wielkość guza,
- typ mikroskopowy raka,
- wylewy krwi w tkance nowotworowej,
- martwica w guzie,
- naciekanie tkanki tłuszczowej okołonerkowej przez komórki nowotworowe,
- naciekanie żyły nerkowej przez komórki guza,
- indeks PCNA w komórkach nowotworowych,
- indeks bcl-2 w komórkach nowotworowych.

Prawdopodobieństwo czasu przeżycia w różnych grupach określono wykorzystując metodę Kaplana-Meiera estymacji funkcji przeżywalności. Różnice prawdopodobieństwa czasu przeżycia w poszczególnych grupach oceniono przy pomocy testu log-rank. Znamienność badanych różnic przyjęto na poziomie $p < 0,05$. W celu uzyskania szerszego obrazu zależności zastosowano wielowymiarowy model regresyjny Coxa.

Wyniki badań

Średni wiek chorych poddanych nefrektomii wynosił 61,1 roku ($\pm 10,9$). Przeciętną średnicę guza obliczono na 6,47 cm. Ryzyko zgonu na RCC przed upływem pięciu lat rośnie wprost proporcjonalnie do wielkości guza ($p = 0,0140$) i wieku chorych ($p = 0,0100$).

W tabeli I zestawiono wybrane cechy histokliniczne poddane analizie statystycznej.

Średnia długość życia po operacji mężczyzn wyniosła 5,58 roku. U kobiet okazała się ona nieco większa (7,72 roku). Różnica ta nie była znamienna statystycznie ($p = 0,1341$). Nałóg palenia tytoniu nie wpływał na rokowanie. Średni czas przeżycia osób niepalących wyniósł 6,95 roku i był niewiele dłuższy niż u palących (6,09 roku). Ujawniliśmy natomiast wyraźną zależność między spożywaniem alkoholu, a długością życia chorych. Średni

Tab. I. Zestawienie wybranych danych histoklinicznych i średniego czasu przeżycia chorych na raka nerki.**Table I.** Mean survival of patients with renal cancer in association with selected histological and clinical parameters.

Czynnik		Liczba chorych	Średnie ogólne przeżycie (lata)	Błąd standardowy	Prawdopodobieństwo w teście – p
Płeć	Mężczyźni	44	5,58	0,73	0,1341
	Kobiety	33	7,72	0,90	
Palenie tytoniu	Palący	42	6,09	0,78	0,3759
	Niepalący	35	6,95	0,84	
Alkohol	Pijący	34	4,97	0,79	0,0340
	Niepijący	43	7,73	0,79	
Wylewy krwi w tkance nowotworowej	Obecne	27	5,87	0,86	0,5910
	Brak	50	6,91	0,77	
Martwica w guzie	Obecne	40	4,61	0,78	0,0016
	Brak	37	8,44	0,77	
Naciekanie tkanki tłuszczowej okołonerkowej	Obecne	17	2,82	0,97	0,0001
	Brak	60	7,57	0,66	
Naciekanie żyły nerkowej	Obecne	21	2,52	0,81	0,0000
	Brak	56	7,99	0,67	

czas przeżycia chorych z guzem nerki pijących alkohol był krótszy (4,97 roku) niż u niepijących (7,73 roku). Wylewy krwi w tkance nowotworowej okazały się nie wpływać na czas życia chorych po operacji. Obecność tych wylewów oznaczała dla chorego średni czas przeżycia 5,87 roku, ich brak natomiast 6,91 ($p=0,5910$). Odmienne wyniki uzyskaliśmy poddając analizie wystąpienie martwicy w guzie. Brak martwicy odpowiadał średniemu czasowi przeżycia wynoszącemu 8,44 roku, zaś jej obecność 4,61 roku. Różnica jest więc dość znaczna i wynosi ponad 3 lata ($p=0,0016$). Fakt naciekania tkanki tłuszczowej okołonerkowej oraz żyły nerkowej przez nowotwór również znamienne statystycznie pogarsza rokowanie. Stwierdzenie braku naciekania tkanki tłuszczowej okołonerkowej oznaczało średni czas przeżycia wynoszący 7,57 roku, a jej obecność – 2,82 roku. Naciekanie żyły nerkowej zmniejszyło czas przeżycia chorych do 2,52 roku, a stwierdzenie braku tej inwazji wiązało się z przeciętnym ośmiolletnim przeżyciem ($p=0,0000$).

Z wyróżnionych typów mikroskopowych raka najgorzej rokowały kolejno: rak ziarnistokomórkowy (czas przeżycia 0,4 roku), rak brodawkowy (5,37 roku), rak jasnokomórkowy i chromofobowy (po 6,5 roku). W dwóch przypadkach raka torbielowatego nie odnotowaliśmy zgonów pacjentów (tab. II, III).

W tabeli IV przedstawiono średnie wartości indeksu immunoreaktywności w komórkach RCC białka PCNA, a także białka antyapoptotycznego bcl-2. Z naszych badań wynika, że antygeny te jako niezależny parametr nie mają wartości rokowniczej. Natomiast w analizie wieloczynnikowej okazało się, że oznaczanie immunoreaktywności bcl-2 przedstawia wartość prognostyczną ($p=0,03$), czyli wraz ze wzrostem wartości indeksu rośnie ryzyko zgonu.

Dodatkowo przeanalizowaliśmy oddzielnie histoklinikę pięćdziesięciu trzech przypadków raka jasnokomórkowego nerki. Dane dotyczące tego typu nowotworu zebrane zostały w tabeli V. W przedstawionym opracowaniu średni czas przeżycia kobiet, u których wykryto ten rodzaj nowotworu, wyniósł 7,22 roku, natomiast mężczyzn 5,26 roku. W odróżnieniu od wszystkich RCC, płeć okazała się znamienne wpływać na rokowanie u chorych na raka jasnokomórkowego ($p=0,0284$). Kobiety przeżywały przeciętnie dwa lata dłużej po operacji niż mężczyźni. Średnia wieku chorych obojga płci wyniosła 60,5 roku. Przeciętną wielkość guza obliczono na 6,61 cm. Analiza

Tab. II. Średni czas przeżycia chorych w różnych typach histopatologicznych raka nerki.**Table II.** Mean survival of patients in accordance to histological type of cancer.

Typ histopatologiczny	Liczba chorych	Średnie ogólne przeżycie (lata)	Błąd standardowy
Rak ziarnistokomórkowy	5	0,40*	0,19
Rak brodawkowy	10	5,37	1,53
Rak jasnokomórkowy	53	6,50	0,67
Rak chromofobowy	7	6,50	1,05
Rak torbielowaty	2	brak zgonów	—

* $p=0,0000$.**Tab. III.** Liczba zgonów w poszczególnych typach histopatologicznych raka nerki.**Table III.** Number of deaths in accordance to histological type of cancer.

Typ histopatologiczny	Liczba chorych	Liczba zgonów	Chorzy żyjący (%)
Rak ziarnistokomórkowy	5	5	0 (0%)
Rak brodawkowy	10	6	4 (40%)
Rak jasnokomórkowy	53	26	27 (50,9%)
Rak chromofobowy	7	2	5 (71,4%)
Rak torbielowaty	2	0	2 (100%)
Razem	77	39	38 (49,4%)

Tab. IV. Wartość indeksu bcl-2 i PCNA w raku nerki.**Table IV.** Value of bcl-2 and PCNA indexes in patients with renal cancer.

		Średnia wartość indeksu	Błąd standardowy	Prawdopodobieństwo w teście – p
Wszystkie raki	PCNA	31,1013	0,0082	0,2029
	bcl-2	24,4613	0,0049	0,6343
Rak jasnokomórkowy	PCNA	30,4192	0,0098	0,5644
	bcl-2	15,4404	0,0089	0,7785

statystyczna w przypadku raka jasnokomórkowego wykazała, że na czas przeżycia również istotnie wpływa spożywanie alkoholu. Osoby z rakiem jasnokomórkowym pijące etanol mają przed sobą średnio 5,21 roku życia, a niepijący 2,87 roku więcej.

Tab. V. Zestawienie wybranych danych histologicznych i średniego czasu przeżycia chorych na raka jasnokomórkowego.

Table V. Mean survival of patients with clear cell cancer in association with selected histological and clinical parameters.

Czynnik		Liczba chorych	Średnie ogólne przeżycie (lata)	Błąd standardowy	Prawdopodobieństwo w teście - p
Płeć	Mężczyźni	30	5,26	0,85	0,0284
	Kobiety	23	7,22	0,76	
Palenie tytoniu	Palący	29	5,95	0,87	0,4019
	Niepalący	24	7,19	0,99	
Alkohol	Pijący	28	5,21	0,85	0,0410
	Nie pijący	25	8,08	0,93	
Wylewy krwi w tkance nowotworowej	Obecne	18	5,80	1,01	0,4638
	Brak	35	6,90	0,83	
Martwica w guzie	Obecne	24	4,66	0,96	0,0056
	Brak	29	8,02	0,80	
Naciekanie tkanki tłuszczowej okołonerkowej	Obecne	11	3,29	1,16	0,0059
	Brak	42	7,26	0,73	
Naciekanie żyły nerkowej	Obecne	12	3,27	1,08	0,0054
	Brak	41	7,27	0,75	

Podobnie ujawnienie martwicy w guzie oraz inwazja komórek nowotworowych do tkanki tłuszczowej okołonerkowej, a także naciekanie żyły nerkowej, stanowią istotny czynnik rokowniczy w raku jasnokomórkowym. Obecność martwicy w guzie odpowiada średniemu czasowi przeżycia wynoszącemu 4,66 roku, jej brak 8,02 roku. Naciekanie tkanki tłuszczowej okołonerkowej oznacza przeciętnie 3,29 roku życia, brak naciekania – 7,26 roku. Podobne wartości czasu przeżycia uzyskano analizując naciekanie przez komórki raka jasnokomórkowego żyły nerkowej. Stwierdzenie naciekania żyły nerkowej pogarsza znacząco rokowanie, skracając przeciętnie czas przeżycia chorych do 3,27 roku. Brak naciekania żyły nerkowej oznacza dla pacjentów średnio 7,27 roku życia. Immunoreaktywność PCNA i bcl-2, podobnie jak we wszystkich RCC, nie stanowi samodzielnego czynnika ryzyka i nie wywiera wpływu na czas przeżycia chorych po nefrektomii z powodu raka jasnokomórkowego.

Dyskusja

Rak nerki uważany jest za nowotwór o złym rokowaniu. Około 25-30% chorych z RCC zgłasza się po raz pierwszy do lekarza zbyt późno, w okresie rozsiaanej choroby nowotworowej [10]. Wyniki leczenia tego guza są nadal niezadowalające, a pięcioletnie przeżycie jest udziałem niewielkiego odsetka chorych (w I stopniu zaawansowania klinicznego wynosi 60-80%, w IV poniżej 5%) [4]. Nasze badania podjęliśmy na szczególnej grupie chorych, pochodzących z jednego regionu (powiat kaliski). Dysponowaliśmy pełną dokumentacją medyczną tych osób. Ustaliliśmy albo daty zgonów pacjentów, albo ich obecny stan zdrowia po przeprowadzeniu kontroli klinicznej. W Polsce w wielu przypadkach uzyskanie informacji na temat losów osób zoperowanych z powodu nowotworu jest trudne wskutek przeprowadzania zabiegów w różnych ośrodkach, nie zawsze zgodnie z rejonizacją oraz źle pojętej interpretacji ustawy o ochronie danych osobowych. Rodziny zmarłych pacjentów niechętnie udzielają informacji na temat okoliczności śmierci bliskich.

Najistotniejszymi przesłankami warunkującymi przeżycie chorych z RCC są: stopień miejscowego zaawansowania guza, obecność przerzutów do węzłów chłonnych, istnienie przerzutów odległych w chwili rozpoznania nowotworu [1,11,12]. Powszechną akceptację zdobyły dwie klasyfikacje

stopnia zaawansowania klinicznego raka nerki: klasyfikacja TNM i zmodyfikowany system Robsona. Zalecana w Polsce klasyfikacja TNM, opracowana przez UICC, opiera się na ocenie wielkości guza, zajęciu węzłów chłonnych i obecności lub braku odległych przerzutów. W ramach klasyfikacji TNM wyróżnia się fakt inwazji raka do żyły nerkowej. Medeiros i wsp. zauważyli, że wnikanie komórek guza do żyły nerkowej wpływa negatywnie na przeżycie, jednak dotyczy to tylko nowotworów o wysokim stopniu złośliwości histologicznej [13,14]. Dokonane przez nas ustalenia potwierdziły, że inwazję komórek RCC do żyły nerkowej, a także okołonerkowej tkanki tłuszczowej stają się istotnym sygnałem niekorzystnego przebiegu choroby nowotworowej [2,15,16]. Naszym zdaniem także ogniska martwicy wewnątrz nowotworu są wyrazem silnej aktywności rozrostowej raka nerki. Należy zatem zawsze w wyniku badania mikroskopowego RCC odnotowywać to zjawisko. Natomiast wylewy krwi wewnątrz guza nie wywierają wpływu na rokowanie.

Istnieje kilka systemów złośliwości histologicznej (grading) raka nerki. Wszystkie powinny być udoskonalone, chociażby dlatego, iż wymagają uwzględnienia licznych morfologicznych wskaźników, niejednokrotnie niezbyt precyzyjnie zdefiniowanych. Mimo to większość badaczy zgadza się z opinią, że ocena stopnia złośliwości histologicznej dostarcza użytecznych prognostycznie informacji. Jednym z najbardziej rozpowszechnionych systemów w rakach nerki jest czterostopniowa skala Fuhrmana [8]. Opiera się ona przede wszystkim na jakościowej ocenie następujących cech morfologicznych jądra komórkowego: rozmiar jądra, regularność jego obrysów oraz uwidocznienie jąderka, ale dotyczy w zasadzie tylko raka jasnokomórkowego. W innych typach wydaje się nieprzydatna.

Także inne wskaźniki (możliwe do oceny za pomocą mikroskopii świetlnej) mogą być związane z przewidywaniem czasu przeżycia chorego. Szczególnie obecność komórek wrzecionowatych i penetracja komórek nowotworu w rzekomą torebkę guza przemawia za złą prognozą dla chorego i jest dodatkowym czynnikiem wzbogacającym ocenę stopnia złośliwości histologicznej (grade). Komórki wrzecionowate mogą pojawić się w każdym typie raka nerki, jednakże najczęściej ich obecność łączy się z rakiem jasnokomórkowym i chromofobowym [8]. Dowodzi to utraty tzw. fenotypu nabłonkowego i jest związane ze szczególną agresywnością nowotworu, co leży u podstaw krótkiego

okresu przeżycia, często trwającego nie dłużej niż cztery miesiące od chwili ustalenia rozpoznania. Czynniki takie, jak wygląd cytoplazmy (jasna, ziarnista) oraz naciek zapalny wokół zmiany są również często rozważane jako ewentualne wskaźniki prognostyczne dla raka nerki [13]. W naszych badaniach w związku z tym zdecydowaliśmy się wyodrębnić, nieuznawaną za oddzielną w ostatnim podziale WHO, kategorię raka ziarnistokomórkowego. Okazało się, że guzy z kwasochłonną i ziarnistą cytoplazmą, wprawdzie stosunkowo rzadkie, rokują bardzo źle.

Powszechnie uważa się, że klasycznym czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania na raka nerki jest nałóg palenia tytoniu. Natomiast nasza analiza dotyczyła związku między paleniem papierosów, a długością życia chorych z RCC. Dowiodła ona, że nałóg palenia tytoniu nie ma wpływu na rokowanie. Średni czas przeżycia analizowanych przez nas z RCC osób niepalących był prawie rok dłuższy niż osób palących.

Równocześnie stwierdziliśmy, że rokowanie ulega wyraźnemu pogorszeniu, gdy mamy do czynienia z pacjentami spożywającymi alkohol. Przeciętna różnica w czasie przeżycia chorych spożywających alkohol i abstynentów wyniosła niemal trzy lata. Oczywiście rodzi się pytanie dotyczące prawdopodobności pacjentów. W Polsce nietatwo jest znaleźć rzeczywistych abstynentów, a z drugiej strony trudno jest precyzyjnie określić, kiedy picie alkoholu można uznać za nadmierne. W psychiatrii nie zdefiniowano, z jaką częstotliwością określone dawki alkoholu muszą być spożywane, by można było mówić o szkodliwym picu alkoholu, a jakie, by myśleć o uzależnieniu. Przyjmuje się, że uzależnienie od alkoholu charakteryzuje jeden z wymienionych sposobów picia: codzienne wypijanie alkoholu w celu utrzymania zadowolającego funkcjonowania, regularne, ale ograniczone do weekendów picie dużych ilości alkoholu oraz ciągłe picie występujące naprzemiennie z okresami trzeźwości. Szacuje się, że w Polsce co czwarta osoba ma w swoim otoczeniu kogoś z problemem alkoholowym [17].

Obok wymienionych klasycznych czynników rokowniczych raka nerki poszukuje się innych wskaźników złośliwości biologicznej tego nowotworu. Zalicza się do nich charakterystyczne zaburzenia cytogenetyczne i markery aktywności rozrostowej. Zaburzenia genetyczne, w wyniku których dochodzi do rozwoju każdego nowotworu złośliwego, mogą pojawić się w różnych okresach rozwoju osobniczego człowieka. Onkogenę inicjuje m.in. upośledzenie funkcji genów supresorowych oraz aktywacja protoonkogenów, co przekłada się bezpośrednio na zahamowanie procesu apoptozy i/lub niepożądaną aktywację proliferacji komórki [4].

Poddaliśmy zatem analizie ekspresję typowego białka związanego z proliferacją komórkową – PCNA, a także białka antyapoptotycznego bcl-2. Zaburzenia dotyczące każdego z wymienionych białek wpływają niezależnie na proces samobójczej, programowanej śmierci komórki.

Protoonkogen bcl-2 (nazwa pochodzi od ang. B cell lymphoma/leucemia) należy do rodziny bcl-2, do której zalicza się geny pobudzające apoptozę np.: bax czy bad oraz geny działające antagonistycznie poprzez hamowanie wspomnianego procesu jak np. bcl-2 czy bcl-xl. Prawidłowy gen bcl-2 umiejscowiony jest na chromosomie 18 w locus 18q21.3. W wyniku translokacji z chromosomu 18 do 14 następuje nadmierna ekspresja i nadprodukcja białkowego produktu omawianego genu. Białko bcl-2 o masie 26 kDa zlokalizowane jest na zewnętrznej błonie mitochondriów, a w mniejszej ilości także w siateczce śród-

plazmatycznej oraz na błonie jądrowej. W skład omawianej rodziny bcl-2 wchodzi geny pro- i antyapoptotyczne. Białkowe produkty tych genów działają na poziomie błony mitochondrialnej regulując m.in. wydzielanie do cytoplazmy cytochromu C. Cytochrom C powoduje uczynnienie systemu kaspaz i aktywację apoptozy. Gen bcl-2 produkuje białko, które blokuje wydzielanie cytochromu C, co wiedzie do większej stabilności błon mitochondrialnych. Zwyżka ekspresji bcl-2 jest wczesnym i niezwykle istotnym etapem umożliwiającym wydłużenie czasu przeżycia komórek, przez co zwiększa się liczebność populacji komórek narażonych na działanie czynników mutagennych oraz prawdopodobieństwo wystąpienia mutacji w poszczególnych komórkach tej populacji. Wykazano również zmniejszenie proliferacji komórek nowotworowych po zablokowaniu translacji bcl-2 oraz związek tego białka z angiogenezą. Niektórzy autorzy postrzegają bcl-2 jako najsilniejszy inhibitor apoptozy, co może spowodować oporność niektórych nowotworów na chemioterapię. Powszechnie wiadomo, że bezpośredni wpływ pobudzający na bcl-2 ma nikotyna [18,19,20].

W 1989 roku przedstawiono sekwencję ludzkiego genu PCNA, nazywanego jądrowym antygenem komórek proliferacyjnych (proliferating cell nuclear antigen). Gen ten zawiera 4961 par zasad i ulega transkrypcji zarówno w komórkach spoczynkowych, jak i proliferujących. Produktem genu PCNA jest kwaśne niehistonowe białko o masie cząsteczkowej 36 kDa, składające się z 261 aminokwasów. Ten wielofunkcyjny wewnątrzjądrowy peptyd, ma zasadnicze znaczenie dla ciągłości przebiegu cyklu komórkowego. Początkowo to białko traktowano jako cykliczne. Obecnie wiadomo, że PCNA nie jest ani strukturalnie, ani ewolucyjnie powiązane z cyklinami. Stanowi ono podjednostkę regulatorową, wykazującą właściwości stymulacji polimerazy DNA delta, która dokonuje replikacji prowadzącej nici DNA w widełkach replikacyjnych. Poziom i rozkład PCNA waha się podczas cyklu komórkowego. Jego stężenie wzrasta w końcowym okresie fazy G1, a swoje maksymalne stężenie osiąga w fazie S, w której dochodzi do podwojenia ilości materiału genetycznego komórki. Brak lub niski poziom czynnościowego PCNA może więc doprowadzić do apoptozy komórki. W nowotworach PCNA jest ważnym mechanizmem replikacji DNA, a jego nadmierną ekspresję wykorzystuje się do monitorowania fazy cyklu komórek guzów. Obecność PCNA w jądrze komórkowym wykrywa się metodami immunohistochemicznymi. Odsetek komórek wykazujących dodatni odczyn z przeciwciałami anti-PCNA odpowiada odsetkowi komórek proliferujących i określany jest mianem frakcji wzrostowej. Wykazano również nasiloną ekspresję PCNA w normalnych tkankach przylegających do nowotworów nabłonkowych [20,21].

Zmiany ekspresji białek uczestniczących w apoptozie mogą mieć wpływ na przebieg i czas przeżycia chorych na raka z komórek nerkowych. Wbrew niektórym doniesieniom z piśmiennictwa światowego, nasze badania nie wykazały silnych zależności między immunoreaktywnością bcl-2 i PCNA w komórkach RCC a czasem przeżycia chorych [22,23,24,25]. Sejima i wsp. przebadali pięćdziesięciu trzech pacjentów, których dane kliniczno-patologiczne również były znane. Badacze wykazali ekspresję białka bcl-2 w 34 przypadkach (64%). Nie stwierdzili jednak wyraźnej zależności między immunoreaktywnością bcl-2 a parametrami patologicznymi i rokowniczymi. Całkiem odmienne wnioski dotyczyły białkowego produktu genu PCNA, który został przez wspomnianych autorów przedstawiony jako wartościowy marker ilustrujący stopień biolo-

gicznej złośliwości komórek raka [26]. Z naszych badań wynika, że choć same odczyny immunohistochemiczne z PCNA i bcl-2 nie definiują jednoznacznie złośliwości biologicznej nowotworu, to ich przeprowadzenie może stać się przydatne – w powiązaniu z rezultatami klasycznej oceny histopatologicznej – w wyodrębnianiu guzów cechujących się gorszym rokowaniem. W analizie wieloczynnikowej, która polega na ocenie jednoczesnego wpływu wielu zmiennych na przeżycie, okazało się bowiem, że oznaczanie immunoreaktywności bcl-2 ma istotną wartość prognostyczną ($p=0,03$), czyli wraz ze wzrostem wartości indeksu rośnie ryzyko zgonu.

Badania immunohistochemiczne przeprowadza się rutynowo w celach diagnostycznych (określenie kierunku różnicowania komórek nowotworowych), jak i prognostycznych. O ile pierwszy cel jest dziś powszechnie akceptowany i opracowano dla poszczególnych typów nowotworów algorytmy diagnostyczne, o tyle drugi wydaje się trudniejszy w realizacji. Zaletami techniki immunohistochemicznej są przede wszystkim jej prostota i szybkość uzyskiwania wyników. Możliwe staje się badanie aktywności proliferacyjnej w materiale archiwalnym, zgromadzonym w postaci blozków parafinowych. Podstawowymi cechami analiz immunohistochemicznych powinny być: prostota wykonania, powtarzalność i niski koszt procedur, tak aby można ją zastosować w rutynowej praktyce rozpoznawczej, w jak największej liczbie pracowni. Z tego powodu zdecydowaliśmy się śledzić równocześnie markery proliferacji i apoptozy, komplementarne w sensie określenia biologii komórki nowotworowej, szeroko opisane i ocenione. Uważamy, że wyniki naszych badań dowiodły, iż na obecnym etapie wiedzy badanie patomorfologiczne raków zbudowanych z komórek nerkowych ma decydujące znaczenie dla przewidywania losów chorych poddanych operacji i nie musi być poszerzone o nadzwyczajne techniki badawcze, lecz powinno być precyzyjnie wykonane w myśl obowiązujących standardów [8]. Można oczekiwać, że postęp w dziedzinie biologii molekularnej przyniesie odkrycia szczególnie istotnych dla rokowania zaburzeń genetycznych, ale znając realia polskiej medycyny praktycznej, długo jeszcze najnowsze zdobycze wiedzy będą czekać z przyczyn finansowych na zastosowanie w klinice. Zatem, mimo wielu badań i ustalenia kilku obiecujących wskaźników prognostycznych, najpewniejsze wyniki i możliwości przewidywania przeżycia dają określenie stadium zaawansowania klinicznego i stopnia złośliwości histologicznej (grading, staging).

Piśmiennictwo / References

1. Borówka A, Szcześniak C: *Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w raku nerki*. Współcz Onkol 2004, 8, 181-188.
2. Dobruch J, Borówka A, Grotthuss G, Dzik T: *Charakterystyka onkologiczna guzów nerki wnikaających do naczyń żylnych*. Urol Pol 2007, 60, 42-47.
3. Denzinger S, Otto W, Burger M et al: *Sporadic renal cell carcinoma in young and elderly patients: are there different clinicopathological features and disease specific survival rates?* World J Surg Onco 2007, 5, 5-16.
4. Stachura J, Domagała W: *Patologia, znaczy słowo o chorobie*. Kraków, PAU, 2005, t II, cz I, str. 916-921, t I, str. 191-205.
5. Pavlovich ChP, McClellan MW, Eyler RA et al: *Renal tumors in the Birt-Hogg-Dube Syndrome*. Am J Surg Pathol 2002, 26, 1542-1552.
6. Pantuck A, Zisman A, Beldegrun A: *The changing natural history of renal cell carcinoma*. J Urol 2001, 166, 1611-1623.
7. Kamat AM, Shock RP, Naya Y et al: *Prognostic value of body mass index in patients undergoing nephrectomy for localized renal tumors*. Urology 2004, 63, 46-50.

8. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA: *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. IARC Press, Lyon 2004, str. 10-43.
9. <http://pathologyoutlines.com> (8 lipca 2007)
10. Zieliński H: *Wczesne wykrywanie raka nerki*. Współcz Onkol 2005, 9, 98-100.
11. Ficarra V, Righetti R, Piloni S et al: *Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases*. Eur Urol 2002, 41, 190-198.
12. Grabowski M, Sikorski A: *Przeżywalność chorych po nefrektomii z powodu raka nerkowokomórkowego w materiale własnym*. Urol Pol 2003, 56, 17-21.
13. Musiał J, Sporny S: *Wartość prognostyczna badania patomorfologicznego w rakach nerki*. Pol Przegl Chir 2002, 74, 446-453.
14. Medeiros LJ, Gelb AB, Weiss LM: *Renal cell carcinoma. Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases*. Cancer 1988, 61, 1639-1651.
15. Rabbani F, Hakimian P, Reuter VE et al: *Renal vein or inferior vena caval extension in patients with renal cortical tumors: impact of tumor histology*. J Urol 2004, 171, 1057-1061.
16. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC et al: *Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma?* J Urol 2005, 174, 1218-1221.
17. Bilikiewicz A: *Psychiatria*. Warszawa, PZWL, 2001, str. 220-221.
18. Faran G, Dworakowska D, Jassem E: *Kliniczne znaczenie immunohistochemicznej ekspresji białek p53, Bcl-2 i Bax u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Praca poglądowa*. Współcz Onkol 2004, 8, 328-337.
19. Szturmowicz M: *Markery nowotworowe w raku płuca*. Medycyna po Dyplomie 2005, 14, 190-198.
20. <http://www.ihcworld.com> (8 lipca 2007)
21. Dworakowska D: *Rola białka p53, pRb, p21 WAF1/CIP1, PCNA, mdm2 oraz cykliny D1 w regulacji cyklu komórkowego oraz apoptozy*. Onkol Pol 2005, 8, 223-228.
22. Itoi T, Yamana K, Bilim V et al: *Impact of frequent Bcl-2 expression on better prognosis in renal cell carcinoma patients*. Br J Cancer 2004, 90, 200-205.
23. Huang A, Fone PD, Gandour-Edwards R et al: *Immunohistochemical analysis of bcl-2 protein expression in renal cell carcinoma*. J Urol 1999, 162, 610-613.
24. Delahunt B: *Histopathologic prognostic indicators for renal cell carcinoma*. Semin Diagn Pathol 1998, 15, 68-76.
25. Seki H, Nagamori S, Koyanagi T: *Expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in renal cell carcinoma*. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 1995, 86, 1475-1482.
26. Sejima T, Miyagawa I: *Expression of bcl-2, p53 oncoprotein, and proliferating cell nuclear antigen in renal cell carcinoma*. Eur Urol 1999, 35, 242-248.

Adres do korespondencji / Correspondence

Stanisław Sporny
ul. Pomorska 251
92-213 Łódź
tel. (042) 675 76 35
sporny@csk.am.lodz.pl

Postępowanie i wyniki leczenia w przypadkach urazów nerek u dzieci w latach 1992-2006

Management and results of treatment of renal injuries in children in 1992-2006

Wiesław Urbanowicz, Michał Wolnicki, Janusz Sulistawski, Radosław Mycek

Klinika Urologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Słowa kluczowe/key words

nerka ► urazy ► leczenie operacyjne ► dzieci
kidney ► injuries ► surgery ► children

Streszczenie

Wstęp i cel pracy. Urazy układu moczowego stanowią około 10% spośród pediatrycznych pacjentów pourazowych. Do narządów najczęściej ulegającym urazom należą nerki. Celem pracy jest ocena wyników leczenia urazów nerek leczonych w Klinice Urologii Dziecięcej z zastosowaniem nowego schematu postępowania opartego na zaleceniach AAST i EAU.

Materiał i metoda. W latach 1992-2006 hospitalizowano w Klinice 187 chorych z powodu urazów nerek. Leczenie operacyjne przeprowadzono u 30 pacjentów. U pozostałych 157 dzieci zastosowano leczenie zachowawcze. Nefrektomie przeprowadzono u 4 pacjentów.

Wnioski. U większości chorych (ok. 84%) zastosowano leczenie zachowawcze i było ono wystarczające. Podstawowym badaniem diagnostycznym jest obecnie TK (tomografia komputerowa) ze środkiem kontrastującym. Użycie kryteriów i skali stosowanych u dorosłych znajduje również zastosowanie u dzieci.

Summary

Introduction and the aim of the study. Renal injuries occur in approximately 10% of pediatric patients hospitalized for trauma and the kidney is one of the most frequently injured visceral organs in pediatric blunt trauma. The aim of this study is to analyze results of management of children with renal trauma treated in our Department and present treatment modalities according to the guidelines of AAST and EAU.

Material and method. The study included 187 children who were treated due to kidney trauma. Medical treatment is now less surgical than before and was performed in 157 children. Nephrectomies were performed in 4 patients.

Conclusions. Management after kidney trauma is more medical than surgical and sufficient in 84% of kidney trauma cases. Radiological diagnosis especially enhanced CT is the most effective in diagnosis after kidney injuries. AAST renal injury scale is useful in children.

Wprowadzenie

Główną przyczyną śmierci dzieci poniżej 17. roku życia są urazy. Spośród wszystkich tępych urazów brzucha 10% to urazy układu moczowego, z czego więcej niż 50% dotyczy nerek [1,2]. Chłopcy narażeni są bardziej niż dziewczęta w stosunku 2-3:1 [3]. W 65-80% przypadków urazom nerek towarzyszą uszkodzenia innych narządów: najczęściej wątroby i śledziony (46%), a także głowy (35%) oraz złamania kości (21%). Urazy układu moczopłciowego stanowią około 3% przyczyn wszystkich hospitalizacji dzieci w centrach urazowych [3]. Najczęstsze przyczyny urazu nerki:

- tępe uderzenie lub przygniecenie,
- urazy w mechanizmie nagłego wyhamowania,
- urazy penetrujące (rany kłute lub postrzałowe).

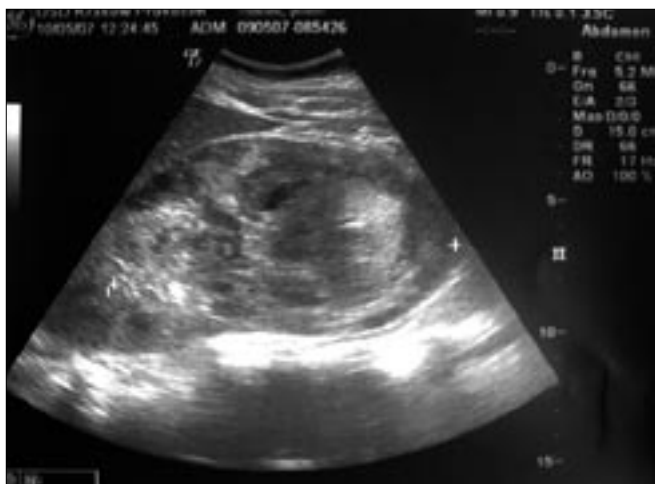
Związane są one z upadkami z wysokości (28%), urazami komunikacyjnymi (potrącenie pieszego – 35%, jako pasażer

pojazdu – 31%) i zdarzeniami w czasie zajęć sportowych (4%) [4]. W 7-23% uraz nerki dotyczy nerki patologicznie zmienionej [5]. Najczęściej stwierdzane wówczas nieprawidłowości to: wodonercze, guz nerki, nerka przemieszczona lub nerki zrośnięte.

Przyjęte klasyfikacje u dzieci są podziałami wcześniej stosowanymi u dorosłych pacjentów. Klasyfikacja morfologiczna, dzieląca urazy na małe i duże, pozwala na wstępną kliniczną ocenę pacjentów [4,6].

Inny stosowany podział urazów Amerykańskiego Towarzystwa Chirurgii Urazowej (AAST – 2005), i zaakceptowany przez Europejskie Towarzystwo Urologiczne, dzieli urazy nerek na pięć stopni [6,7].

W przypadku urazów dotyczących obu nerek klasyfikacja wzrasta o jeden punkt. Oba te podziały umożliwiają wstępną ocenę pacjentów i następnie, po wykonaniu badań diagnostycznych, ustalenie właściwego leczenia zachowawczego lub operacyjnego.



Ryc. 1. USG: pourazowy krwiak podtorebkowy nerki prawej.

Fig. 1. USG: haemangioma of the right kidney post traumam.

Oceny rozległości urazu nerki i stanu chorego dokonuje się na: szczegółowym wywiadzie, badaniu fizykalnym, badaniach laboratoryjnych oraz badaniach obrazowych. Wstępnie wykonane USG i tomografia komputerowa z dożylnym podaniem środka kontrastującego jest obecnie najczęściej stosowanym badaniem oceniającym stopień urazu nerki (ryc. 1, 2).

U wybranych pacjentów po urazach nerek wykonywana jest urografia dożylna, oceniająca uszkodzenie nerki, jej zakres ukrwienia i obecność zacieku okołonerkowego, a także funkcję nerki drugiej. Angiografia jest badaniem wykonywanym przy podejrzeniu urazu naczyń segmentowych, żyły nerkowej, a także w razie potrzeby umożliwia wykonanie ich embolizacji. Rezonans magnetyczny (MR) pomocny jest u chorych, u których badanie KT budzi wątpliwości lub jest nieosiągalne bądź pacjent jest uczulony na środki kontrastowe. Badania izotopowe, scyntygraficzne stosowane są zwłaszcza w ocenie późnej funkcji nerki, ale mogą być również pomocne przy wczesnej ocenie jej ukrwienia [5,6,7].

Przedstawiane opracowanie powstało na podstawie naszych doświadczeń w zakresie leczenia dzieci z urazami nerek u dzieci, prowadzonego z uwzględnieniem standardów Europejskiego Towarzystwa Urologicznego [8].

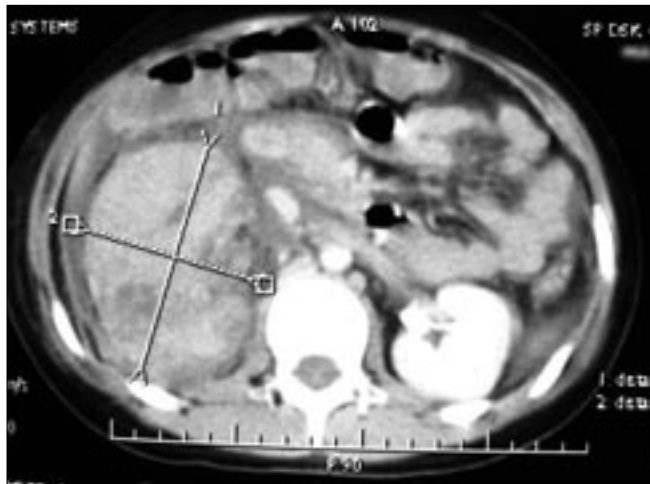
Material i metoda

Od 1992 do 2006 roku hospitalizowano z powodu urazów układu moczowego 198 dzieci. Urazy nerek wystąpiły u 187 dzieci w wieku od 8 miesięcy do 18 lat (średni: 11,6 roku). U siedmiu pacjentów urazy dotyczyły cewki, a u czterech moczowodu. Wśród przyczyn urazów nerek najczęściej były to urazy

Tab. I. Klasyfikacja morfologiczna urazów nerek.

Table I. Classification of the kidney injury.

<p>Urazy małe</p> <p>1. Stłuczenie nerki 2. Krwiak podtorebkowy 3. Zranienie powierzchniowe</p>
<p>Urazy duże</p> <p>1. Głębokie pęknięcia obejmujące część korową i rdzeniową 2. Pęknięcia drążące do układu zbiorczego 3. Rozkawałkowanie nerki 4. Uszkodzenie naczyń – oderwanie lub zakrzep</p>



Ryc. 2. TK: wyciek kontrastu w okolicy wnęki nerki lewej.

Fig. 2. CT: leakage of the contrast medium in area of the left kidney hilus.

tępe (181 dzieci). W mechanizmie deceleracji doszło do uszkodzeń nerki u czterech chorych. Dwóch pacjentów było hospitalizowanych z powodu ran penetrujących: nabicie na pręt stalowy i rana zadana nożem u nastolatka. Po ocenie radiologicznej: USG i TK z kontrastem kwalifikowano pacjentów według pięciopunktowej skali AAST. Leczenie zachowawcze zastosowano u 157 dzieci (83,9%). W poszczególnych grupach według skali AAST u trzydziestu trzech chorych uszkodzenie było małego stopnia I/II, siedemdziesięciu siedmiu pacjentów – uszkodzenie nerki stopnia III, czterdziestu trzech stopnia IV, czterech – V stopnia. Leczenie chirurgiczne zastosowano u pozostałych trzydziestorga dzieci (16,1%). Z powodu krwotoku zagrażającego życiu i narastaniu krwiaka lub moczokrwaka operowano czternastu chorych. Jedna pacjentka wymagała rewizji nerki z założeniem drenażu i zasondowaniem moczowodu z powodu późnego krwawienia. U ośmiu chorych w badaniach radiologicznych nie uwidocznił fragmentu nerki i towarzyszył temu spadek wartości morfotycznych krwi. U siedmiu chorych zmiany urazowe dotyczyły nerek nieprawidłowych.

Stosowane leczenie operacyjne:

- zaopatrzenie urazowego uszkodzenia nerki (15 dzieci),
- nefrektomie (4),
- usunięcie oderwanego bieguna (5),
- uraz nerek z wadami wrodzonymi: wodonercze (6), nerka podkowiasta (1).

U pacjentów po urazie, u których stwierdzano istnienie wady wrodzonej nerki, wstępnie wytwarzano nefrostomię, a później, po uzupełnieniu diagnostyki i poprawie stanu ogólnego dziecka, przeprowadzano zabieg radykalny z powodu wady. Gdy okoliczności na to pozwalały, a stan ogólny pacjenta jest dobry, można wykonać zaopatrzenie nerki i korekcję wady jednocześnie.

Usunięcie nerki przeprowadzono u czterech pacjentów. U trzech z powodu rozkawałkowania nerki i uszkodzenia naczyń, a u jednego z powodu pojawienia się krwawienia późnego i nadciśnienia tętniczego, niepoddającego się leczeniu zachowawczemu.

W celu rewizji nerki stosowano cięcie pośrodkowe od wyrostka mięczkowatego w linii białej z ominięciem pępka lub szerokie poprzeczne w nabrzuszu. Po nacięciu otrzewnej ściennej tylnej od więzadła wieszadłowego dwunastnicy (Treitza) ku dołowi równoległe do żyły kręzkowej dolnej, odślaniano naczynia nerkowe ujmując je na podwiązki. Po rozpreparowaniu torebki tłuszcz-

czowej identyfikujemy uszkodzenie oraz oceniamy stan ukrwienia nerki. Pęknięcia szczelinowate zaopatrujemy pojedynczymi szwami rozpuszczalnymi na podkładkach naturalnych (tłuszcz okołonerkowy, sieć) lub syntetycznych (gąbka hemostatyczna). W przypadkach pęknięcia pełnej grubości mięszu, w rozległych uszkodzeniach przed zeszcieniem wytwarzamy nefrostomię. Jeżeli pęknięciu ulega nerka wodonerczowato zmieniona z powodu zwężenia podmiędniczkowego, u pacjentów z dobrym stanem ogólnym wykonujemy jednocześnie korektę wady z wytworzeniem przetoki nerkowo-skrónej i ewentualnie zakładamy cewnik szynujący zespolenie. W przypadku oderwania bieguna nerki usuwamy go, a następnie po zamknięciu kielicha górnego bądź dolnego uszczelniamy hemostatycznie miejscowy ubytek powięzią lub tkanką tłuszczową. Leczenie zachowawcze polegało na zaleceniu bezwzględnej leżeniu, zastosowaniu osłowno antybiotyku (najczęściej cefalosporyny II generacji), leków przeciwbólowych i ewentualnie przetaczania krwi lub osocza świeżo mrożonego (FFP). Wykonywano badania morfologii krwi, a także: moczu ogólny, poziom mocznika i kreatyniny i parametry równowagi kwasowo-zasadowej. Badania ultrasonograficzne wykonywano w dniu przyjęcia, w drugiej dobie i w piątej (ryc. 1). U czterdziestu ośmiu chorych (25,7%) po urazach nerek ze względu na anemizację konieczne było podanie krwi. Czas pobytu pacjentów w Klinice wynosił od 6 do 20 dni.

Powikłania podzielono na wczesne i późne. Wczesne powikłania, czyli takie, które wystąpiły bezpośrednio po urazie w pierwszych trzech dobach.

Wczesne powikłania:

- krwawienie ze znacznym spadkiem hematokrytu, wymagające przetoczenia uzupełniającego koncentratu krwinek czerwonych (48 chorych),
- wystąpienie dużego moczokrwaka (24),
- zakażenie moczokrwaka (2).

Późne powikłania:

- pojawienie się nadciśnienia tętniczego – powyżej 95 percentyla (10),
- krwawienie późne (2).

Z powodu późnego krwawienia jeden pacjent wymagał przeprowadzenia zabiegu nefrektomii, a druga pacjentka rewizji nerki, drenażu krwiaka i zasondowania moczowodu. Zakażenia dróg moczowych w badaniach kontrolnych wystąpiły u trzech chorych.

Tab. II. Klasyfikacja urazów nerek AAST.

Table II. Classification AAST of the kidney injury.

Stopień	Typ	Opis
1.	Stłuczenie nerki	Krwinkomocz lub krwimocz, wyniki badań prawidłowe. Nienarastający krwiak podtorebkowy, bez uszkodzenia mięszu nerki
2.	Krwak	Nienarastający krwiak okołonerkowy ograniczony do okołonerkowej przestrzeni zaotrzewnowej, sięgający w obręb kory nerki na głębokość poniżej 1 cm, bez zacieku moczu
3.	Rozdarcie mięszu	Na głębokość powyżej 1 cm kory nerki bez przerwania UKM i bez zacieku moczu
4.	Rozdarcie mięszu	Pełne rozdarcie mięszu nerki drążące przez mięsz nerki i ścianę UKM. Uszkodzenie tętnicy lub żyły nerkowej z krwotokiem, który uległ zahamowaniu
5.	Rozerwanie nerki. Uszkodzenia naczyniowe	Nerka rozkawałkowana. Oderwanie wnęki nerki i martwica nerki

Tab. III. Algorytm leczenia zachowawczego urazów nerek.

Table III. Algorithm of the medical treatment of kidneys injury.

Schemat postępowania zachowawczego
1. Wstępne badania
a. USG
b. Radiologiczne: CT z kontrastem lub urografia
c. Regularne badania parametrów życiowych
d. Ocena stężenia hemoglobiny i wielkości hematokrytu
e. Ocena objawów ze strony jamy brzusznej
f. Bezwzględne leżenie i stosowanie antybiotyku
2. Po 2-5 dniach w przypadku braku wskazań do wczesnej interwencji zabiegowej
a. Kontrolne USG nerek
b. Ewentualne dodatkowe badania w razie wątpliwości
3. Kontrola po 3 tygodniach, a następnie po 2 miesiącach z badaniami moczu i USG
4. Unikanie wysiłku fizycznego przez 6 tygodni

Wyniki

Po zakończeniu leczenia szpitalnego u pacjentów po urazach nerek wykonywano kontrolne badania obrazowe: po sześciu tygodniach USG, a po trzech miesiącach scyntyografię nerek lub uroografię dożylną, a w wątpliwych przypadkach – tomografię komputerową. W badaniach tych oceniano funkcję wydzielniczą nerki i obecność blizn.

U 24% pacjentów w badaniu renoscyntygraficznym stwierdziliśmy pogorszenie funkcji nerki powyżej 15% w porównaniu z nerką zdrową. Jest on zgodny z ocenami prezentowanymi przez innych autorów [5,6,9,10].

Kontrolne badania ciśnienia krwi RR wykazały wzrost ciśnienia u dziesięciu chorych. U sześciu z nich stosowano leki obniżające ciśnienie krwi przez okres sześciu miesięcy aż do uzyskania jego normalizacji. U jednego chorego utrzymujące się nadciśnienie tętnicze oraz upośledzenie funkcji nerki (30% całkowitego klirensu) ustąpiło dopiero po wykonanej nefrektomii. W 83,9% pacjentów po urazach nerek w naszej Klinice zastosowaliśmy leczenie zachowawcze i było ono wystarczające. Jedynie 16,1% wymagało leczenia chirurgicznego we wczesnym okresie po urazie nerki.

Porównując otrzymane wyniki z ocenami prezentowanymi w piśmiennictwie nie stwierdziliśmy istotnych różnic w wynikach leczenia u pacjentów leczonych wstępnie bardziej agresywnie, z chorymi kwalifikowanymi do leczenia według AAST i z zachowawczym postępowaniem u chorych po urazach nerek [2,6,10,11].

Dyskusja

Nerki u dzieci są bardziej narażone na urazy ze względu na specyfikę budowy anatomicznej. Są proporcjonalnie większe, czasami mają jeszcze budowę zrazikową, a także są gorzej chronione przed urazem z powodu mniejszej torebki tłuszczowej, słabiej wykształconych mięśni, bardziej elastycznych elementów kostnych ochraniających nerkę i dość częstego występowania nerek nieprawidłowych [4,5,9].

Analizowano, czy w przypadku dzieci należy stosować skalę i kryteria używane u dorosłych. Stosowanie tych samych kryteriów pozwala na standaryzację postępowania u wszystkich chorych. Prace publikowane po 2004 roku wykazują, że z powodzeniem można stosować te same kryteria u dzieci [3,4,6,7,9].

Podczas przeprowadzania wywiadu i badania fizykalnego ustalamy: mechanizm urazu, jego rozległość i oceniamy objawy, takie jak: ból, otarcia i zasinienia, badalny guz, opór w obrębie jamy brzusznej. Nie stwierdzono bezpośredniego związku między obecnością lub stopniem nasilenia krwiomoczu, a ciężkością urazu, jednakże krwiomocz lub krwinkomocz są obserwowane u większości chorych. Brak krwiomoczu lub krwinkomoczu nie świadczy o braku uszkodzenia nerki [6,10,11].

Badania radiologiczne rozpoczynamy od badania USG lub TK jamy brzusznej i tak jak większość autorów uważamy, że złotym standardem postępowania jest tomografia komputerowa z kontrastem [3,5,12,13]. Podczas badania TK, wykonujemy zdjęcie rentgenowskie po piętnastu minutach od podania kontrastu, w celu zobrazowania drugiej nerki oraz górnych dróg moczowych i spływu kontrastu.

Stosowane obecnie w Klinice skale (skala pięciopunktowa oraz podział na małe i duże urazy) umożliwiają zakwalifikowanie pacjenta do odpowiedniej grupy w celu zastosowania właściwego leczenia zachowawczego lub operacyjnego. Istotne jest podczas kwalifikowania określenie, czy uraz dotyczy jednej bądź obu nerek, a także, czy doszło również do obrażeń innych narządów. Współistniejące obrażenia innych narządów mięsaszowych są wskazaniem do interwencji chirurgicznej [6,11,12,13].

W 70-85% stwierdzane urazy klasyfikowane są jako urazy małe i nie wymagają interwencji chirurgicznej. Istnieją nadal jeszcze kontrowersje, czy w przypadku urazów zakwalifikowanych do grup III i IV, a nawet V właściwe jest leczenie zachowawcze. Coraz więcej jednak autorów uważa, że poprawnie prowadzone leczenie zachowawcze jest wystarczające u większości pacjentów [6,9,10,12,13]; również w Klinice przyjęto tę zasadę postępowania.

Wskazania do chirurgicznej interwencji po tępych urazie nerki dzielimy na bezwzględne, czyli na pewno wymagające interwencji chirurgicznej, i względne.

Wskazania bezwzględne:

- utrzymujący się zagrażający życiu krwotok z nerki lub szypuły nerkowej,
- oderwanie szypuły naczyniowej,
- krwiak narastający lub tętniący,
- uraz wielonarządowy,
- uraz na podłożu nerki patologicznej.

Rany penetrujące, wskazujące na uszkodzenia nerki lub innych narządów, wymagają także interwencji chirurgicznej. Do względnych wskazań do rewizji nerki urazowej zaliczamy:

- brak zakontrastowania części lub całej nerki,
- wczesne narastanie krwiaka lub moczokrwiaaka,
- wystąpienie zakażonego moczokrwiaaka [3,4,6,9,13,14].

Większość operowanych pacjentów w naszym ośrodku zakwalifikowanych było do grup IV i V według skali AAST. U siedmiu chorych urazy wystąpiły na podłożu nerki patologicznie zmienionej i wymagały leczenia operacyjnego. Optymalny czas na podjęcie leczenia operacyjnego to okres od drugiej do siódmej doby. Przy braku wskazań do nagłej interwencji zabieg przeprowadzono po ustabilizowaniu chorego i wykonanych badaniach diagnostycznych.

Powikłania występujące w trakcie leczenia nerek urazowych możemy podzielić na wczesne i późne. Wśród późnych obserwowane jest zjawisko wystąpienia krwawienia wtórnego jako następstwo powstania przetoki tętniczo-żylną lub powstanie tętniaka rzekomego. Ponowne krwawienie po urazie

nerki powstaje w mechanizmie ponownego udrożnienia tętnicy po wchłonięciu częściowym skrzepu, a poprzez to zmniejszenie stabilizacji krwiaka, zmniejszenie ucisku i ciśnienia [3,6,13,15].

Część autorów uważa, że zastosowanie leczenia zachowawczego redukuje procent nefrektomii. Istnieje hipoteza, że krwawienie stabilizowane jest przez nienaruszoną powięź Geroty, a przecięcie jej w trakcie zabiegu operacyjnego powoduje niekontrolowane krwawienie i może doprowadzić do konieczności wykonania nefrektomii. Nie stwierdzono pogorszenia funkcji nerek między grupami leczonych chirurgicznie i zachowawczo [9].

Procent pacjentów z nadciśnieniem tętniczym po leczeniu zachowawczym urazów nerek oceniany jest przez różnych autorów na od 0% do 55% [6,9,15]. W naszym materiale nadciśnienie wystąpiło u dziesięciu pacjentów jako powikłanie późne, co stanowi 6%. Nadciśnienie u pacjentów po urazie nerki powstaje na skutek nadmiernego wydzielania reniny, spowodowanego zakrzepicą tętnicy nerkowej, lub uciśnięciem mięszu nerki przez krwiak lub bliznę.

Uważamy, że skala AAST pozwala na właściwe prowadzenie leczenia u dzieci. Liczne doniesienia, a także nasze wnioski potwierdzają, że u większości chorych postępowanie zachowawcze jest wystarczające w stopniach od I do IV [9,14,15]. Jednakże konsekwencją tak przyjętego postępowania jest duży procent pacjentów wymagających transfuzji krwi. Schemat leczenia zachowawczego przedstawiono w tabeli III.

Wnioski

1. Użycie kryteriów i skali stosowanych u dorosłych znajduje również zastosowanie u dzieci.

2. W stopniu III i wyższym (według AAST) i przy uszkodzeniach innych narządów mięsaszowych jamy brzusznej lub przy współistniejących wadach wrodzonych nerek konieczne jest leczenie operacyjne.

3. U pozostałych chorych stabilnych hemodynamicznie i bez nadciśnienia tętniczego leczenie zachowawcze jest wystarczające i w naszym materiale stanowiło 83,9%.

4. Późna ocena morfologii i czynności nerki pourazowej dokonywana w okresie od 3 do 6 miesięcy po urazie wykazywała w większości przypadków dobrą, chociaż obniżoną w części przypadków funkcję.

5. Możliwość wystąpienia nadciśnienia tętniczego, zarówno we wczesnym, jak i późnym okresie u dzieci po urazach nerek, wymaga jego stałego monitorowania.

Piśmiennictwo/References

1. Nguyen MM, Das S: *Pediatric renal trauma*. Urol 2002, 59, 762-767.
2. Urbanowicz W, Górka M, Górniak M: *Urazy układu moczowego na tle tępych urazów brzucha*. Pol Przegl Chir 1997, 1, 74-77.
3. Salem HK, Morsi HAA, Zakaria A: *Management of high-grade renal injuries in children after blunt abdominal trauma: Experience of 40 cases*. J Ped Urol 2007, 3, 223-229.
4. Broghammer JA, Langenburg SE, Smith SJ, Santucci RA: *Pediatric Blunt Renal Trauma: Its conservative management and patterns of associated injuries*. Urol 2006, 67, 823-827.
5. Urbanowicz W: *Urazy u dzieci*. Wyd. PZWL 2000, 145-146.
6. Santucci RA, Wessells H, Bartsch G et al: *Evaluation and management of renal injuries: consensus statement of the renal trauma subcommittee*. BJU Int 2004, 93, 937-954.

7. Shariat SF, Roehrborn CG, Karakiewicz PI et al: *Evidence-based validation of the predictive value of the American Association for the surgery of trauma kidney injury scale*. J Trauma 2007, 62, 933-939.
8. T H Lynch, L Martinez-Pineiro, E Plas et al: *EAU Guidelines on Urological Trauma*. Eur Urol 2005, 47, 1-15.
9. El-Sherbiny MT, Aboul-Ghar ME et al: *Late renal functional and morphological evaluation after non-operative treatment of high-grade renal injuries in children*. BJU Int 2004, 93, 1053-1056.
10. Onen A, Kaya M, Cigdem MK et al: *Blunt renal trauma In children with previously undiagnosed pre-existing renal lesions and guidelines for effective initial management of kidney injury*. BJU Int 2002, 89, 936-941.
11. Wessel LM, Scholz S, Jester I et al: *Management of kidney injuries in children with blunt abdominal trauma*. J Ped Surg 2000, 35, 1326-1330.
12. Russell RS, Gomelsky A, McMahon DR et al: *Management of grade IV renal injury in children*. J Urol 2001, 166, 1049-1050.
13. Heynes C: *Renal trauma: indications for imaging and surgical exploration*. BJU Int 2004, 93, 1165-1170.
14. Philpott JM, Nance ML, Carr MC et al: *Ureteral stenting in the management of urinoma after severe blunt renal trauma in children*. J Ped Surg 2003, 38, 1096-1098.
15. Margenthaler JA, Weber TR, Keller MS: *Blunt renal trauma in children: experience with conservative management at a pediatric trauma center*. J Trauma 2002, 52, 928-932.

Adres do korespondencji/Correspondence

Wiesław Urbanowicz
Klinika Urologii Dziecięcej
Collegium Medicum
ul. Wielicka 265
30-663 Kraków
tel. (012) 657 21 31
klinurol@gmail.com

Przerzut odległy do nerki raka śluzowego odbytnicy – trudności diagnostyczne

Unilateral renal metastasis from mucinous rectal carcinoma. Diagnostic difficulties

Marek Wyczółkowski¹, Tomasz Drewniak¹, Włodzimierz Klima¹, Wacław Wilk²

¹Oddział Urologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. L. Rydygiera w Krakowie

²Zakład Patomorfologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. L. Rydygiera w Krakowie

Słowa kluczowe/key words

nerka ► wtórny guz nerki ► rak odbytnicy
kidney ► distant renal metastasis ► rectal cancer

Streszczenie

Przerzuty raka odbytnicy do nerki są bardzo rzadkie. Rozpoznanie kliniczne wtórnych guzów nerek nadal jest rzadsze w porównaniu z rozpoznaniem stawianymi w czasie badania sekcijnego. Często współistniejące dodatkowo wodonercze utrudnia rozpoznanie. Droga przerzutów odległych raka odbytnicy do nerki jest niejasna. Przedstawiamy przypadek jednostronnego przerzutu do nerki raka śluzowego odbytnicy po 5 latach od operacji resekcji przedniej guza pierwotnego.

Summary

Metastases of rectal cancer to the kidney are very rare. Clinical reports of secondary renal tumors remain infrequent in comparison with autopsy reports. Coexisting hydronephrosis may contribute to the difficulty in diagnosing these tumors. The route of metastasis to the kidney by primary rectal tumor is unclear. We report a case of unilateral renal metastasis from mucinous rectal carcinoma.

Wprowadzenie

Wtórne guzy nerki wywodzące się z okrężnicy stanowią tylko 2,8% wszystkich guzów przerzutowych nerek [1]. Lokalizują się najczęściej w korze nerki [2]. W przypadku miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy, często pęcherz i miedniczny odcinek moczowodu są wciągnięte w naciek nowotworowy. Przedstawiamy przypadek przerzutu odległego do nerki raka śluzowego odbytnicy po pięciu latach obserwacji po zabiegu usunięcia guza pierwotnego.

Opis przypadku

Chory w wieku 72 lat został przyjęty na Oddział Urologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. L. Rydygiera w Krakowie w celu zdiagnozowania widocznego w USG poszerzenia układu kielichowo-miedniczkowego nerki lewej oraz wykonania biopsji stercza (PSA 10,5 ng/ml). Badanie histopatologiczne wycinków stercza nie potwierdziło obecności raka stercza. Na podstawie urografii stwierdzono jedynie cysty wnetki nerki lewej oraz nieznaczne przyśrodkowe przesunięcie moczowodu prawego w jego odcinku miednicznym (ryc. 1). Parę miesięcy później z powodu dodatniego wyniku badania na krew utajoną w kale wykonano rektoskopię. W wycinkach pobranych 15 cm od zwieracza z prawo-bocznej ściany odbytnicy potwierdzono obecność raka śluzowego. Podczas zabiegu resekcji

przedniej odbytnicy na wysokości załamka pęcherzowo-odbytniczego otrzewnej stwierdzono naciek nowotworowy wychodzący z odbytnicy i obejmujący górno-prawą ścianę pęcherza oraz moczowód na tej wysokości. Na „ostro” wypreparowano z nacieku nowotworowego moczowód i wycięto ścianę pęcherza w granicach zdrowych makroskopowo tkanek. Ścianę pęcherza zamknięto jednowarstwowo. Pobrano obustronnie węzły chłonne biodrowe zewnętrzne, wewnętrzne oraz otaczające naczynia biodrowe wspólne. Badanie histopatologiczne wykazało naciek raka śluzowego ściany pęcherza do śluzówki bez jej przekraczania w stopniu złośliwości G II. Marginesy preparatu fragmentu pęcherza moczowego były ujemne. Przerzuty raka śluzowego stwierdzono w dwóch na siedem usuniętych węzłów chłonnych po stronie prawej. Marginesy preparatu odbytnicy były wolne od utkania raka (T4N1M0 lub Astler-Coller C-2). Tomografia spiralna nie potwierdziła obecności przerzutów odległych. Stężenie CEA po zabiegu było w normie, tj. 0,29 umol/l (norma 0- 4,1 umol/l dla niepalących). Leczenie uzupełniono chemioterapią i radioterapią.

Po pięciu latach obserwacji chorego przyjęto na oddział urologii z powodu prawostronnego wodonercza z następowym zakażeniem dróg moczowych. Wytworzono przetokę nerkową. W dwumiesięcznej obserwacji nerka prawa produkowała jedynie 100 ml moczu na dobę. Wykonana pyelografia zstępująca wykazała brak drożności moczowodu prawego w jego odcinku miednicznym. Spiralna tomografia



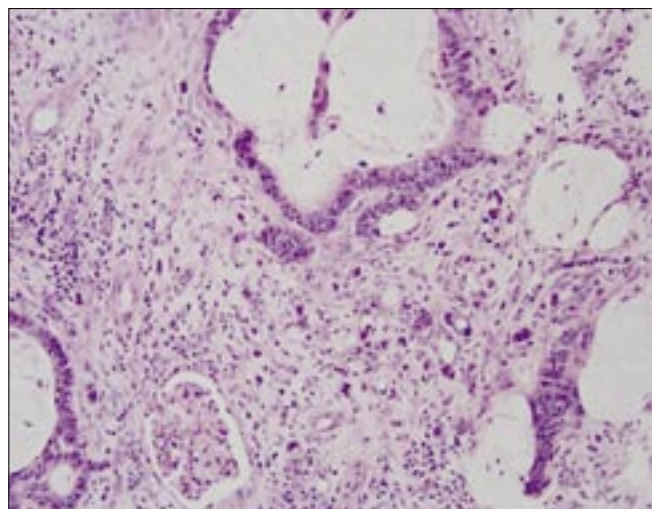
Ryc. 1. Prześrodkowe przemieszczenie w odcinku miednicznym prawidłowego moczowodu prawego.

Fig. 1. Medial relocation of the right ureter in its pelvic part.

jamy brzusznej wykazała brak wznowy miejscowej procesy pierwotnego oraz brak powiększonych regionalnych węzłów chłonnych czy przerzutów odległych. Usunięto nerkę prawą wraz z moczowodem. Badanie histologiczne preparatu potwierdziło zmiany o typie wodonercza. UKM (UKM – układ kielichowo-miedniczkowy) nerki prawej jak i moczowód miał gładką niezmienną błonę śluzową. W korze nerki stwierdzono makroskopowo 2 cm ognisko rozmiękania, które w badaniu histopatologicznym okazało się rakiem śluzowym. Miał on ten sam obraz histologiczny w barwieniach klasycznych i w badaniach immunohistochemicznych jak pierwotny guz odbytnicy (ryc. 2, 3). Moczowód był wolny od nacieku raka. Chorego wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym w siódmej dobie po zabiegu. Marker nowotworowy CEA przed zabiegiem wynosił 48,2 umol/l, a po usunięciu nerki 40,2 umol/l.

Dyskusja

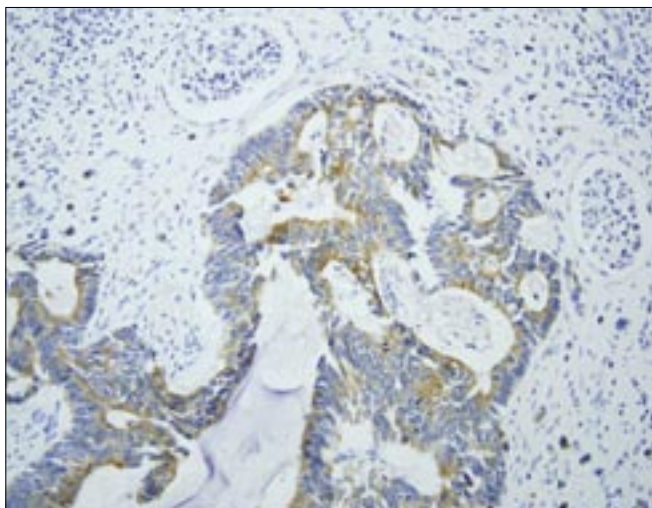
Wyłączając nacieki nerek w przebiegu chłoniaków czy przewlekłych białaczek, wtórne guzy nerek pojawiają się najczęściej w przebiegu raka płuc, sutka lub raka przewodu pokarmowego [3]. Dużo częściej rozpoznajemy przerzuty do nerek w czasie autopsji niż w praktyce klinicznej [4]. Objawy towarzyszące wtórnym guzom nerek występują jedynie w 20% przypadków. Składają się na nie najczęściej krwiomocz, ból okolicy lędźwiowej lub niewydolność nerek [3]. Metodami diagnostyki obrazowej wtórnych guzów nerek są: USG, tomografia komputerowa oraz coraz rzadziej wykonywana angiografia tętnic nerkowych, którą zastępuje rekonstrukcja cyfrowa naczyń w trakcie spiralnej



Ryc. 2. Rak śluzowy kory nerki prawej (pow. 200x).

Fig. 2. Mucinous adenocarcinoma in cortex of the kidney (HE 200x).

tomografii komputerowej [5]. W opisanym przypadku badanie urograficzne wykazało nieposzerzony moczowód prawy (ryc. 1); badanie było wykonane z innego powodu, mimo wykrytego podczas operacji jelita grubego nacieku nowotworu na ścianę moczowodu. Po pięciu latach, przed zabiegiem usunięcia nerki prawej wraz z moczowodem, wykonano tomografię spiralną i badanie USG; badania nie uwidocznily guza wtórnego nerki prawej. Powodem usunięcia nerki był brak jej czynności oraz okresowe infekcje. Moczowód usunięto dodatkowo z powodu stwierdzonego przed pięciu laty procesu nowotworowego w jego otoczeniu. Rozpoznanie histopatologiczne raka śluzowego nerki prawej było więc przypadkowe. Badanie USG potwierdziło jedynie poszerzenie UKM nerki prawej, obserwowane w czasie pięcioletniej obserwacji. Usunięty moczowód, wolny od nacieku raka, brak powiększonych węzłów chłonnych w wykonanej KT i badaniu śródoperacyjnym sugeruje krwiopochodną drogę przerzutów odległych do nerki prawej. W opisanym przypadku nie można w sposób pewny wykluczyć możliwości przerzutowania do nerki drogą naczyń limfatycznych. Jednak w aspekcie embriologicznym splot krwi i chłonki z prajelita, a następnie jelita, przebiega w kierunku wątroby, a z nerki mającej zupełnie inne (mezodermalne) pochodzenie, chłonka odpływa do węzłów



Ryc. 3. Ekspresja cytokeratyny 20 w komórkach guza wtórnego nerki (pow. 400x).

Fig. 3. Cytokeratin 20 expression in metastatic cells (HE 400x).

chłonnych zaotrzewnowych. Przy biernym przepływie chłonki, którego kierunek regulowany jest obecnością zastawek w naczyniach limfatycznych, wsteczny pasaż komórek nowotworowych do nerki wydaje się mało prawdopodobny. Podobną, krwiopochodną drogę rozsiewu nowotworowego do nerki obserwowano w przypadku raka przetyku i kolczystokomórkowego raka odbytu [6,7]. Leczeniem z wyboru w tych przypadkach jest postępowanie organooszczędne, gdy jest to tylko możliwe technicznie. Szczególnie wskazane jest takie postępowanie w obustronnych wtórnych guzach nerek [6]. W dostępnej literaturze opisano tylko jeden przypadek przerzutu raka esicy do nerki [8]. U chorego wykonano także przednią resekcję esicy z uzupełniającą leczenie chemio- i radioterapią. Po dwudziestu sześciu miesiącach obserwacji stwierdzono wznowę miejscową oraz poszerzenie UKM nerki lewej z objawami urosepsy. Po wykonaniu zabiegu usunięcia nerki i moczowodu lewego wykryto 3 mm ognisko raka gruczołowego w brodawkach nerki lewej. Nie stwierdzono nacieku na moczowód lewy. Po sześciu miesiącach po zabiegu nastąpił rozsiew procesu nowotworowego do otrzewnej oraz płuc zakończony zgonem chorego.

Dostępne badania potwierdzają, że wtórne guzy nerek w przebiegu raków gruczołowych jelita grubego są złym czynnikiem prognostycznym przeżywalności chorego [6,7,8,9]. Naszym zdaniem stan zapalny mięszu nerki, który prowadzi do zmian struktury wewnętrznej wykazywany badaniem echograficznym, w opisanym przypadku utrudnił rozpoznanie opisanego przerzutu w badaniu USG. W przypadku wodo- lub roponercza rozciągnięcie mięszu nerki wskutek zwiększonego ciśnienia w układzie kielichowo-miedniczkowym może zmienić obraz niewielkich zmian litych. Rozstrzygającym badaniem w tym przypadku jest arteriografia selektywna naczyń nerkowych, lecz brak było wskazań do tego inwazyjnego badania.

Wnioski

Współistniejące często z guzem wtórnym nerki wodo- lub roponercze utrudnia wykrycie guza. Wydolność nowoczesnych technik obrazowych w tych przypadkach jest ograniczona. W naszej opinii odległe przerzuty raka jelita grubego do nerki mimo naciekania moczowodu są krwiopochodne.

Piśmiennictwo/References

1. Bracken RB, Chica G, Johnson DE, Luna M: *Secondary renal neoplasm's: An autopsy study*. South Med J 1979, 72, 806-807.
2. Wagle DG, Moore RH, Murphy GP: *Secondary carcinomas of the kidney*. J Urol 1975, 114, 30.
3. Klinger ME: *Secondary tumors of the genitor- urinary tract*. J Urol 1951, 65, 144.
4. Roy J, Walton K: *Secondary tumors of the kidney*. J Urol 1970, 103, 411.
5. Thomas JL, Barnes PA, Bernardino ME, Lewis E: *Diagnostic approaches to adrenal and renal metastases*. Rad Clin N Amer 1982, 20, 531.
6. Grise P, Botto H, Camey M: *Esophagal cancer metastasis to kidney: Report of 2 cases*. J Urol 1987, 137 (2), 274-276.
7. Royce P, Smith R: *Bilateral renal metastases from squamous cell carcinoma of the anus*. J Urol 1987, 137 (1), 95-96.
8. Kibar Y, Deveci S, Sumer F, Seckin B: *Renal papillae metastasis of sigmoid colon adenocarcinoma*. Int J Urol 2005, 12, 93-95.
9. Akan H, Dalva I, Yildiz O, Kutluay L, Gundogdu S, Gungen Y: *Mucinous cystadenoma mimicking simple renal parenchymal cyst in a horseshoe kidney*. Int J Urol 2005, 12, 493-496.

Adres do korespondencji/Correspondence

Marek Wyczółkowski
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
Os. Złotej Jesieni 1
31-826 Kraków
tel. (012) 646 87 64
marek.wyczolkowski@pro.onet.pl

Guz włóknisto-nabłonkowy moczowodu

Fibroepithelial tumor of the ureter

Jacek Jastrzębski¹, Jerzy Sokołowski¹, Ryszard Herbeci¹, Marek Fiutowski¹, Wojciech Witkiewicz²

¹Oddział Urologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego – Ośrodka Badawczo-Rozwojowego we Wrocławiu

²Oddział Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego – Ośrodka Badawczo-Rozwojowego we Wrocławiu

Słowa kluczowe/key words

górne drogi moczowe ► moczowód ► guz włóknisto-nabłonkowy ► leczenie
upper urinary tract ► ureter ► fibroepithelial tumor ► treatment

Streszczenie

Przedstawiono przypadek 18-letniej kobiety, przyjętej na Oddział Urologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Wrocławiu, z powodu objawów lewostronnej kolki nerkowej, której przyczyną okazał się guz środkowego odcinka moczowodu. Śródoperacyjnie stwierdzono znacznie pogrubiałą, twardą, nacieczoną ścianę środkowego odcinka lewego moczowodu, zrośniętą litym naciekiem z otaczającymi tkankami. W jego świetle wyczuwało się guz. Wykonano nefroureterektomię. Badanie histopatologiczne wykazało rzadki łagodny nowotwór dróg moczowych – polip włóknisto-nabłonkowy. Autorzy omawiają epidemiologię, etiologię, obraz kliniczny, metody diagnostyczne i sposoby leczenia nowotworów włóknisto-nabłonkowych górnych dróg moczowych.

Summary

Authors present the case of 18-years old girl, admitted to the Urology Department of Regional Specialist Hospital in Wrocław, because of the left renal colic, caused by the tumor of ureter. Intraoperative, left middle ureter was very thick, hard and infiltrated, with the tumor inside. Fatty tissue and peritoneum around the ureter were infiltrated, too. Left nephroureterectomy was done. Pathological examination showed very rare, benign tumor – fibroepithelial polyp. Authors present epidemiology, etiology, clinical symptoms, diagnostic tools and treatment methods of fibroepithelial tumors localized in the upper urinary tract.

Wprowadzenie

Łagodne nowotwory górnych dróg moczowych, wywodzące się z mezodermy, występują bardzo rzadko. Do tej pory opisano około 200 przypadków guzów włóknisto-nabłonkowych górnych dróg moczowych, z tego około 20% przypadków dotyczyło miedniczki nerkowej [1,2]. Należą do nich, oprócz guzów włóknisto-nabłonkowych także włókniaki, mięśniaki gładkokomórkowe, ziarniniaki, nerwiakowłókniaki, naczyniaki, guzy o typie *lymphangioma*. Występują one głównie u pacjentów w 3. i 4. dekadzie życia. Zwykle mają postać długiego, gładkiego, dobrze ograniczonego polipa na wąskiej szypule. Najczęstsze objawy kliniczne to bóle brzucha, okolicy lędźwiowej i krwiomocz. W diagnostyce wykorzystuje się głównie badania obrazowe: USG, urografię, pielografię wstępującą i zstępującą, TK (tomografię komputerową) i MR (rezonans magnetyczny). Dodatkowymi narzędziami – zarówno diagnostycznymi, jak i leczniczymi – są ureterorenoskopia i nefroskopia. Do tradycyjnych, stosowanych w przeszłości metod leczniczych, należy chirurgia otwarta: zabiegi resekcyjne, nerkooszczędzające lub nefroureterektomia. Wraz z postępem technicznym, rozwojem instrumentarium endoskopowego i wykorzystaniem laserów mało inwazyjne techniki znajdują coraz szersze zastosowanie w leczeniu nowotworów włóknisto-nabłonkowych górnych dróg moczowych.

Opis przypadku

Osiemnastoletnia kobieta (A.K. nr hist. chor. 04/15534), bez istotnej przeszłości chorobowej, została przyjęta na Oddział Urologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Wrocławiu z powodu trwającego od dziesięciu dni bólu w lewej okolicy lędźwiowej i lewej połowie brzucha o typie kolki nerkowej. Badanie USG wykonane przy przyjęciu wykazało znacznego stopnia poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego wraz z początkowym odcinkiem lewego moczowodu. Zdjęcie przeglądowe układu moczowego nie wykazało cieni wapiennych w przebiegu dróg moczowych. Badanie moczu nie wykazało cech infekcji. Za przyczynę dolegliwości uznano wstępnie bezcieniowy konkrement. Chorą zakwalifikowano do diagnostycznej ureterorenoskopii. W czasie zabiegu kręty przebieg moczowodu uniemożliwił dotarcie do przeszkody. Pielografia wstępująca wykazała ubytek wypełnienia kontrastem na granicy górnego i środkowego odcinka lewego moczowodu o wymiarach 2x4 cm. Moczowód w tej okolicy był znacznie poszerzony. Przez cewnik moczowodowy pobrano popłuczyny do badania cytologicznego, które wykazało obecność komórek atypowych, trudnych do jednoznacznej interpretacji. W celu odbarczenia nerki i poszerzenia diagnostyki wykonano nefroskopię, stwierdzając znacznego stopnia poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego lewej nerki oraz górnego odcinka lewego moczowodu,

nie uwidoczniło przyczyny jego poszerzenia. Wykonano pieloureterografię zstępującą, która potwierdziła ubytek wypełnienia moczowodu niejasnego pochodzenia. Po zabiegu pozostawiono przetokę nerkową. Następnie wykonano tomografię komputerową jamy brzusznej, w której uwidoczniło miękkotankowy guz o kształcie sopła, o wymiarach 2x4 cm, na wąskiej szypule 9 cm poniżej połączenia miedniczkowo-moczowodowego. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia operacyjnego. Zabieg przeprowadzono z dostępu pozaotrzewnowego. Śródoperacyjnie stwierdzono znacznie pogrubiały środkowy odcinek moczowodu, ściana moczowodu twarda, nacieczona. Po jego uwolnieniu w świetle moczowodu wyczuwalny był guz. Moczowód był wtopiony w lity naciek z tkankami otaczającymi – otrzewną i m. biodrowo-lędźwiowym. Obraz ten przemawiał za złośliwym charakterem guza. Ponieważ nie było możliwości wykonania śródoperacyjnego badania histopatologicznego, wykonano lewostronną nefroureterektomię, pobrano wycinek z tkanek otaczających moczowód oraz usunięto węzły chłonne z okolicy aorty i lewej tętnicy biodrowej wspólnej. Przebieg pooperacyjny był niepowikłany, dren usunięto w trzeciej dobie po zabiegu. W siódmej dobie po zabiegu pacjentka w stanie dobrym została wypisana do domu.

Badanie histopatologiczne wykazało guz o typie łagodnego polipa włóknisto-nabłonkowego, któremu towarzyszyło przewlekłe włókniejące zapalenie moczowodu i tkanek okomoczowodowych o niewyjaśnionej etiologii. W usuniętych węzłach chłonnych nie stwierdzono komórek nowotworowych. Rozpoznanie histopatologiczne zostało potwierdzone przez prof. J. Rabczyńskiego z Zakładu Patomorfologii Akademii Medycznej we Wrocławiu.

Pacjentka jest w ciągłej, trzyletniej obserwacji Poradni Urologicznej WSS we Wrocławiu, co trzy miesiące wykonywane jest kontrolne badanie USG oraz badanie cytologiczne osadu moczu, rok po operacji wykonano urografię – nie stwierdzono cech wznowy guza.

Dyskusja

Łagodne guzy wywodzące się z mezodermy należą do rzadkich nowotworów górnych dróg moczowych. W światowej literaturze guzom włóknisto-nabłonkowym dróg moczowych poświęcono kilkadziesiąt artykułów. Oprócz polipów włóknisto-nabłonkowych zaliczamy do nich naczylniki, włókniki, mięśniaki gładkokomórkowe, nerwiakowłókniki, naczylniki chłonne [1]. Dotychczas opisano około 200 przypadków guzów włóknisto-nabłonkowych górnych dróg moczowych. W 70-80% przypadków zajmują one moczowód, zwłaszcza jego górny odcinek oraz okolicę połączenia miedniczkowo-moczowodowego, częściej u mężczyzn i po stronie lewej. Polipy zajmujące układ zbiorczy nerki stanowią 20-30%, częściej występują u kobiet i po stronie prawej [1]. Guzy te występują głównie u młodych dorosłych, przede wszystkim w trzeciej i czwartej dekadzie życia. Opisano także guzy włóknisto-nabłonkowe pęcherza moczowego i cewki tylnej (przede wszystkim u dzieci – kilkadziesiąt przypadków) [1,2].

Histologicznie guzy te są zbudowane z włóknistonacyniowego, łącznotkankowego rdzenia pokrytego przez prawidłowy lub atypowy nabłonek urotelialny. Rdzeń ten zawiera kolagen, fibroblasty, włókna mięśni gładkich oraz komórki typowe zarówno dla ostrego, jak i przewlekłego stanu zapalnego. Opisano

jeden przypadek polipa włóknisto-nabłonkowego, na szczycie którego stwierdzono obecność komórek dobrze zróżnicowanego raka przejściowokomórkowego [2,3]. Polipy włóknisto-nabłonkowe mają często kształt walca lub sopła, zwłaszcza w moczowodzie. Są ruchome, o gładkiej powierzchni i dobrze ograniczone od otoczenia. Mają najczęściej wąską podstawę i długą niezbyt szeroką szypułę. Są najczęściej pojedyncze, sporadycznie podwójne lub mnogie. Mogą mieć długość od kilku milimetrów do czternastu centymetrów [2].

Nie jest znana dokładna etiologia tych guzów. Przyjmuje się, że część z nich ma charakter wrodzony, zwłaszcza u dzieci. Za inne możliwe przyczyny uznaje się infekcje, drażnienie, np. przez kamień w moczowodzie, obstrukcję dróg moczowych, przebyte urazy [1,2,3,5].

Do najczęściej spotykanych objawów należą: krwimocz o różnym nasileniu, bóle w okolicy lędźwiowej lub bóle brzucha. Bóle są spowodowane upośledzeniem drożności moczowodu lub skrętem szypuły guza, powodującym jego niedokrwienie. Innymi, rzadziej spotykanymi objawami są: częstomocz, dyzuria, ropomocz [1,2,3,5].

Diagnostyka polipów włóknisto-nabłonkowych nie różni się od diagnostyki stosowanej w przypadku raka przejściowokomórkowego górnych dróg moczowych. Badanie cytologiczne moczu jest prawidłowe, ponieważ guzy te pokryte są prawidłowym nabłonkiem przejściowokomórkowym. Ultrasonografia może wykazać guz w obrębie układu kielichowo-miedniczkowego nerki lub poszerzenie dróg moczowych powyżej guza tkwiącego w połączeniu miedniczkowo-moczowodowym lub wypełniającego światło moczowodu. Urografia wykaże RTG – ujemny, długi, gładki, dobrze ograniczony ubytek wypełnienia w świetle układu kielichowo-miedniczkowego lub moczowodu, który należy różnicować ze skrzepem, złogiem lub grzybnią. Może także, w przypadku upośledzenia drożności moczowodu, wykazać poszerzenie dróg moczowych powyżej guza. Podobne objawy obserwowane są w pielografii wstępującej. TK z kontrastem oraz prezentacją 3-D wykazuje ubytek wypełnienia w świetle dróg moczowych otoczony przez obwódkę kontrastu. Pozwala odróżnić guz od skrzepów krwi, złogów i grzybni. Umożliwia dokładne odtworzenie kształtu i wielkości guza, jego relacji ze ścianą moczowodu oraz tkankami sąsiednimi (obecność nacieku). Podobne możliwości diagnostyczne oferuje MR [1,3,4]. Cystoskopia służy do wykluczenia lub potwierdzenia guza pęcherza moczowego jako przyczyny krwimoczu. Ureterorenoskopia (sztywna lub giętka) daje możliwość oceny drożności dróg moczowych, oceny wielkości i kształtu guza, wielkości jego szypuły oraz pobranie wycinków do badania histopatologicznego [1,3].

Istotnym zagadnieniem w planowaniu leczenia zabiegowego guzów włóknisto-nabłonkowych górnych dróg moczowych jest wykluczenie złośliwego charakteru guza. Ponieważ guzy łagodne, jak i rak przejściowokomórkowy dają podobne objawy kliniczne i radiograficzne, o sposobie postępowania decyduje wynik badania histopatologicznego wycinka pobranego z guza. Jeżeli nie udało się pobrać wycinków przed operacją, możliwe jest śródoperacyjne badanie histopatologiczne. Należy pamiętać, iż TCC (transitional cell carcinoma, rak przejściowokomórkowy) występuje najczęściej od 6. do 8. dekady życia, zaś polipy włóknisto-nabłonkowe głównie u młodych dorosłych, w 3. i 4. dekadzie życia [3].

W leczeniu guzów włóknisto-nabłonkowych znajdują zastosowanie metody operacyjne, otwarte lub laparoskopowe i wraz

z rozwojem techniki metody endoskopowe z użyciem prądu elektrycznego lub lasera, z dostępu ureterorenoskopowego lub przezskórnej nefroskopii.

Ponieważ polipy włóknisto-nabłonkowe są bardzo rzadkimi guzami oraz dają identyczny obraz kliniczny jak TCC, i gdy nie ma możliwości pobrania wycinka, oraz gdy tomografia komputerowa lub obraz śródoperacyjny wykazują cechy nacieku na tkanki otaczające, u części pacjentów wykonuje się nefroureterektomię. W opisywanym przypadku, mimo rozbudowanej diagnostyki, nie udało się jednoznacznie określić charakteru guza, zaś obraz śródoperacyjny przemawiał za jego złośliwością. Dlatego zdecydowano się wykonać nefroureterektomię wraz z tkankami otaczającymi. Jeżeli rozpoznanie polipa włóknisto-nabłonkowego jest pewne lub prawdopodobne należy zastosować leczenie organooszczędzające, pamiętając o możliwości badania śródoperacyjnego. Jeżeli guz znajduje się w miedniczce nerki, zalecana jest pielotomia, miejscowe wycięcie guza i dokładna koagulacja miejsca po szypule, by zapobiec nawrotom. Jeżeli guz znajduje się w moczowodzie, należy wykonać jego segmentalną resekcję, a następnie odtworzyć ciągłość moczowodu. Zabiegi te można wykonać metodami chirurgii otwartej lub metodami laparoskopowymi [1,3,5,6].

Wraz z rozwojem instrumentarium ureterorenoskopowego i technik laserowych coraz popularniejsze staje się leczenie polipów włóknisto-nabłonkowych metodami małoinwazyjnymi. Ureterorenoscopia umożliwia dokładne uwidocznienie polipa i jego szypuły, resekcję i usunięcie guza oraz koagulację jego podstawy. Znajduje tu zastosowanie cięcie prądem elektrycznym, ale coraz powszechniejsze zastosowanie znajdują włókna laserowe (laser holmowo-Yagowy), dające możliwość precyzyjnego cięcia, minimalne uszkodzenie tkanek otaczających i małe ryzyko uszkodzenia moczowodu. Dostęp ureterorenoskopowy może sprawiać duże trudności, gdy guz jest bardzo długi lub szczelnie wypełnia moczowód, co utrudnia dostęp do jego podstawy i szypuły. Także usunięcie odciętego od ściany moczowodu polipa może nie być łatwe.

Dostęp przezskórny oferuje możliwość minimalnie inwazyjnego zabiegu wycięcia pod kontrolą wzroku polipa znajdującego

się w układzie kielichowo-miedniczkowym lub w moczowodzie. Guzy w moczowodzie są usuwane na drodze ureterorenoskopii zstępującej. Taki dostęp umożliwia często łatwiejsze dotarcie do podstawy guza, który zwisa kilka centymetrów w dół do moczowodu i szczelnie wypełnia jego światło [1,3,5,6].

Po leczeniu operacyjnym pacjent musi być objęty dokładną kontrolą, ponieważ notowano przypadki nawrotu polipów włóknisto-nabłonkowych [3].

Piśmiennictwo/References

1. Lam JS, Bingham JB, Mantu Gupta: *Endoscopic treatment of fibroepithelial polyps of the renal pelvis and ureter*. Urology 2003, 62, 810-813.
2. Williams TR, Wagner BJ, Corse WR, Vestevich JC: *Fibroepithelial polyps of the urinary tract*. Abdom Imaging 2002, 27, 217-221.
3. Brady JD, Korman HJ, Civantos F, Soloway MS: *Fibroepithelial polyp of the renal pelvis: nephron-sparing surgery after false-positive biopsy for transitional cell carcinoma*. Urology 1997, 49, 460-464.
4. Bellin MF, Springer O, Mourey-Gerosa I et al: *CT diagnosis of ureteral fibroepithelial polyps*. Eur Radiol 2002, 12, 125-128.
5. Nowak MA, Marzich CS, Scheetz KL, McElroy JB: *Benign fibroepithelial polyps of the renal pelvis*. Arch Pathol Lab Med 1999, 123, 850-852.
6. Messing EM: *Urothelial tumors of the urinary tract*, in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, et al (eds): CAMPBELL'S UROLOGY, 8th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2002, vol 3, pp 2765-2773.

Adres do korespondencji/Correspondence

Jacek Jastrzębski
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
Oddział Urologii
51-124 Wrocław
ul. Kamińskiego 73a
tel. (071) 327 03 16
jajc6@esculap.pl

Częściowe laparoskopowe wycięcie pęcherza moczowego z powodu endometriozy

Laparoscopic partial cystectomy due to endometriosis

Marcin Słojewski, Adam Gołąb, Artur Lemiński, Piotr Petrasz, Agata Kaliszczak, Andrzej Sikorski

Katedra i Klinika Urologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Słowa kluczowe/key words

pęcherz moczowy ► endometriozia ► laparoscopia
urinary bladder ► endometriosis ► laparoscopy

Streszczenie

Lokalizacja endometriozy (gruczolistości) w obrębie pęcherza moczowego jest stosunkowo rzadka i zwykle stanowi powikłanie operacji ginekologicznych. Powoduje ona charakterystyczne dolegliwości dyzuryczne, krwiomocz i ból podbrzusza. Diagnostyka, oprócz badań obrazowych, powinna obejmować również cystoskopię. Laparoscopia stała się w ostatnich latach metodą z wyboru w przypadku leczenia chorych na gruczolistość, oferując minimalnie inwazyjny dostęp, małe ryzyko powikłań, małą utratę krwi i krótki czas hospitalizacji. Laparoskopowe, częściowe wycięcie pęcherza moczowego zapewnia radykalność i dobry wynik w odległych obserwacjach. Przedstawiamy przypadek 49-letniej chorej, leczonej z powodzeniem tą metodą w Klinice Urologii AM.

Summary

Endometriosis of bladder cancer is relatively rare condition and usually occurs as the complication of previous gynecological procedures. It causes characteristic symptoms eg. dysuria, haematuria and abdominal pain. Diagnostic should include imaging and cystoscopic examination. Laparoscopic approach became to be the method of choice in treatment of endometriosis. It offers low risk of complications, low blood loss and short hospitalization time. Laparoscopic partial cystectomy provides radicalism and good long-term results. We present the case of 49 years old woman successfully treated with this method in our department.

Wprowadzenie

Endometriozia (gruczolistość) polega na występowaniu tkanki endometrium poza jamą macicy. Częstość jej występowania w populacji jest trudna do oszacowania i waha się według różnych źródeł od 1% do 50% [1-3]. Najczęściej jest rozpoznawana jest u kobiet pomiędzy 25. a 40. rokiem życia, u których może stanowić źródło dolegliwości bólowych zależnych od lokalizacji [4]. U około 10% chorych jej ogniska występują poza narządem rodnym, a jedynie u 1-2% dotyczy układu moczowego. W jego obrębie, najczęściej zajęty jest pęcherz moczowy (81%), znacznie rzadziej moczowody (15%) i nerka (4%) [1,3,5,6]. Lokalizacja w obrębie pęcherza moczowego zwykle stanowi powikłanie operacji ginekologicznych, takich jak cięcie cesarskie, histerektomia, wycięcie mięśniaków macicy. Powoduje ona charakterystyczne dolegliwości dyzuryczne, przewlekłe bóle podbrzusza, często z towarzyszącym krwiomoczem w okresie okołomiesiączkowym. Diagnostyka, oprócz badań obrazowych powinna obejmować również cystoskopię, w której zmiana ma charakterystyczny wygląd guza torbielowato-litego, z liczną siatką naczyńową na powierzchni (ryc. 1).

Cel pracy

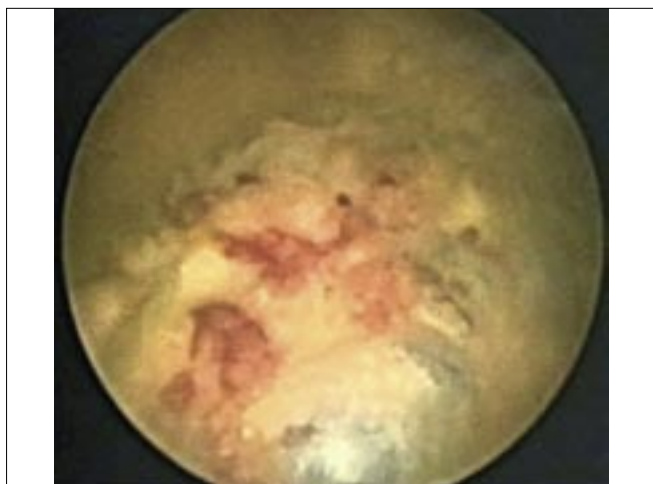
Celem pracy jest przedstawienie przypadku objawowej endometriozy pęcherza moczowego leczonej laparoskopowo.

Materiał i metody

49-letnia pacjentka została przyjęta na oddział w Klinice Urologii PAM w Szczecinie z powodu trwających od kilkunastu miesięcy silnych dolegliwości bólowych podbrzusza, nasilających się w czasie miesiączki. Trzy lata wcześniej przebyła operację wycięcia mięśniaka macicy metodą laparotomii, a pięć lat wcześniej hemikolektomię prawostronną i chemioterapię z powodu raka. Badanie USG i tomografii komputerowej wykazało guz o średnicy 4 cm w szczycie pęcherza wychodzący z przedniej ściany macicy. Cystoskopowo potwierdzono obecność guza o charakterze endometrialnym, będącego w łączności z macicą i naciekającego całą grubość ściany pęcherza. Pacjentkę zakwalifikowano do operacji laparoskopowej.

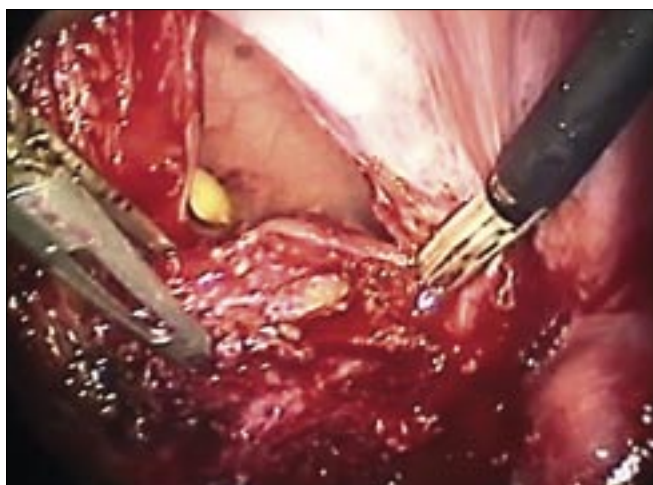
Technika operacji

W znieczuleniu ogólnym dotchawiczym wykonano cystoskopię, w czasie której obustronnie zasondowano moczowody w celu ich śródoperacyjnej lokalizacji. Następnie wytworzono dostęp laparoskopowy przezotrzewnowy z użyciem czterech trokarów. W pierwszym etapie oddzielono tylną ścianę pęcherza moczowego od macicy, z którą pozostawała w masywnym zroście. Zmianę wycięto radykalnie z szerokim marginesem zdrowej tkanki (ryc. 2). W celu uniknięcia rozsiewu preparat natychmiast



Ryc. 1. Cystoskopowy obraz endometriozy pęcherza moczowego.

Fig. 1. Cystoscopic view of bladder endometriosis.



Ryc. 2. Laparoskopowe wycięcie zmiany w szczycie pęcherza. W świetle pęcherza widoczna końcówka cewnika Foleya.

Fig. 2. Laparoscopic excision of the lesion localized in the bladder dome. The tip of the Foley catheter visible in the lumen of the bladder.

umieszczono w worku plastikowym (ryc. 3). Ścianę pęcherza zaszyto jednowarstwowym ciągłym szwem Vicryl 2-0 (ryc. 4). Próba szczelności, drenaż i usunięcie preparatu przez otwór po trokarze 12 mm w okolicy pępka zakończyły zabieg.

Wyniki

Całkowity czas zabiegu wyniósł 95 minut, a utratę krwi oceniono na 50 ml. Nie wystąpiły żadne powikłania śród- ani pooperacyjne. Chora została wypisana do domu w trzeciej dobie po zabiegu. Cewnik utrzymano w pęcherzu przez dwa tygodnie. Badanie histopatologiczne potwierdziło rozpoznanie kliniczne. Kontrolna cystoskopia wykonana w pierwszym i dziesiątym miesiącu po operacji wykazała prawidłowe zagojenie się ściany pęcherza bez cech wznowy lub obecności tkanek resztkowych.

Dyskusja

Diagnostyka i leczenie w przypadkach endometriozy jest z reguły domeną ginekologów, jednak ogniska tej choroby w obrębie dróg moczowych powinny być brane pod uwagę przy diagno-

zowaniu i różnicowaniu niespecyficznych dolegliwości lub zmian widocznych w badaniach obrazowych, szczególnie u kobiet z wywiadem ginekologicznym. Leczenie zachowawcze jest skuteczne jedynie w przypadku niewielkich zmian, ma liczne działania uboczne, a nawroty po zakończeniu terapii są bardzo częste [1,4]. Otwarta chirurgia jest stosowana rzadko i jedynie w przypadkach złożonych, w których rozsiew zmian wymusza rozległość operacji. Laparoscopia stała się w ostatnich latach „złotym standardem” w ośrodkach doświadczonych w technikach minimalnie inwazyjnych [7,8]. W planowaniu taktyki operacyjnej istotne znaczenie ma lokalizacja i rozległość zmiany w pęcherzu, jej położenie w stosunku do ujść moczowodowych oraz stosunek do sąsiednich narządów. W diagnostyce przedoperacyjnej wskazane jest wykonanie badań obrazowych miednicy i jamy brzusznej (TK, USG) oraz cystoskopii z badaniem ginekologicznym [2]. Częściowe wycięcie pęcherza jest zabiegiem, który oferuje największą radykalność, skuteczność i dobre efekty w odległych obserwacjach [9]. W przypadku objęcia przez proces chorobowy również ujścia moczowodu, w celu zapewnienia radykalności zabieg powinien być rozszerzony o jego wycięcie z następnym przeszczepieniem. Wskazana jest dokładna inspekcja jamy otrzewnej w poszukiwaniu dodatkowych ognisk w jej obrębie. Śródoperacyjna cystoskopia może być pomocna w identyfikacji granic zmiany i prawidłowego



Ryc. 3. Preparat po wycięciu umieszczony w worku plastikowym w celu uniknięcia rozsiewu.

Fig. 3. Specimen placed in a plastic bag in order to avoid the tumor spillage.



Ryc. 4. Jednowarstwowo szew pęcherza moczowego.

Fig. 4. One-layer suture of the bladder.

jej wycięcia [10]. Wyniki leczenia mogą być również poprawione przez hormonalną terapię adjuwantową [7].

Wnioski

1. Endometriozę należy brać pod uwagę przy różnicowaniu objawowych zmian guzowatych pęcherza moczowego u kobiet z operacjami ginekologicznymi w wywiadzie.

2. W tych przypadkach częściowe laparoskopowe wycięcie pęcherza może stanowić alternatywę dla operacji otwartych, oferując minimalnie inwazyjny dostęp, małe ryzyko powikłań, małą utratę krwi i krótki czas hospitalizacji.

Praca naukowa finansowana ze środków na naukę w latach 2007-2010 jako projekt badawczy.

Piśmiennictwo / References

1. Shook TE, Nyberg LM. *Endometriosis of the urinary tract*. Urology 1988, 31, 1-6.
2. Salvatores M, Landi S, Ceccaroni M et al: *The laparoscopic treatment of bladder endometriosis. A retrospective analysis of 21 cases*. Minerva Ginecol 2007, 59, 19-25.
3. Abeshouse BS, Abeshouse G: *Endometriosis of the urinary tract: a review of the literature and a report of four cases of vesical endometriosis*. J Int Coll Surg 1960, 34, 43-63.
4. Stanford EJ, Koziol J, Feng A: *The prevalence of interstitial cystitis, endometriosis, adhesions and vulvar pain in women with chronic pelvic pain*. J Minim Invasive Gynecol 2005, 12, 43-49.
5. Pypno W, Zbrzeźniak M, Gajda A, Ostrowska J: *Endometrioza pęcherza moczowego i moczowodu – opis przypadku*. Urol Pol 2002, 4, 66-69.
6. Pych K, Borówka A, Gołębiowski J i in: *Endometrioza śródściennego odcinka moczowodu*. Urol Pol 1990, 43.
7. Garry R: *The effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis*. Curr Opin Obstet Gynecol 2004, 16, 299-303.
8. Vitagliano G, Villetta M, Castillo O: *Laparoscopic partial cystectomy in the management of bladder endometriosis: report of two cases*. J Endourol 2006, 20, 1072-1074.
9. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G et al: *Long-term follow-up after conservative surgery for bladder endometriosis*. Fertil Steril 2005, 83, 1729-1733.
10. Nezhat CH, Malik S, Osias J et al: *Laparoscopic management of 15 patients with infiltrating endometriosis of the bladder and a case of primary intravesical endometrioid adenocarcinoma*. Fertil Steril 2002, 78, 872-875.

Adres do korespondencji / Correspondence

Marcin Słojewski
Klinika Urologii PAM
ul. Powstańców Wielkopolskich 72
70-111 Szczecin
tel. (091) 466 11 00
martwist@post.pl

High Flow Priapism After Blunt Perineal Trauma: Superselective Embolization of an Arteriocavernous Fistula

Frank G. E. Perabo¹, Kai Wilhelm², Hans Schild², Stefan C. Müller¹

Department of Urology¹ and Radiology², University of Bonn, Germany

Key words/słowa kluczowe

priapism ► trauma ► arteriocavernous fistula ► embolization
priapizm ► urazy prącia ► przetoka tetniczo-jamista ► embolizacja

Summary

Nonischemic arterial high flow priapism caused by traumatic arteriocavernous fistula is rare. We report a case of a lacerated branch of the left cavernous artery after sustaining a straddle-trauma to the perineum, which was confirmed by selective arteriography and treated with superselective embolization using absorbable gelatine sponge. At follow up 3 and 6 months later, erectile function had returned to normal. Our case demonstrates that superselective embolization of an arteriocavernous fistula is a safe and effective

Case Report

A 21 year old man presented 3 days after sustaining a straddle-trauma to the perineum after being fallen off his bicycle. The young man reported no post-traumatic pain, hematuria or dysuria, but a painless erection developed 2 days after the trauma. On the third day, at the time of presentation, physical examination revealed a complete erection with a now painful swelling at the base of the penis and a small haematoma on the scrotum and perineum. Sonography demonstrated a large haematoma in the distal corpus cavernosum bilaterally. Colour flow Doppler ultrasound showed strong pulsations in a cavernosal artery, suspicious for either arteriovenous or arteriocavernous fistula. Corporeal aspiration blood was bright red with high pO₂ saturation indicating an arterial origin. Aspiration of the haematoma was not successful, subsequently 10 mg etilefrin (an α -agonist) diluted in 5 ml normal saline was injected repeatedly

into the corpus cavernosum and the penis detumescenced consecutively slightly for 30 min. but then always returned to the former state.

We therefore decided to perform an angiography envisaging embolization if an arteriocaval leakage was found. Digital subtraction angiography was performed through a percutaneous right femoral approach. I.a. arteriography revealed a cavernous arterial blush due to a lacerated branch of the left cavernous artery (Fig. 1a). Selective arteriography of the penile vascularization confirmed the presence of an arteriocavernous fistula (Fig. 1b). To embolize the fistula, a 5-F vertebralis catheter was placed with its tip in the left internal artery followed by coaxial placement of a 2.7-F flexible microcatheter (Tracker; Target Therapeutics) which was brought into the periphery next to the lacerated artery. Embolization of the lacerated bulbocavernosal artery was performed using two microcoils (2 mm/10 mm microcoils; Target, Therapeutics). Postembolization internal puden-

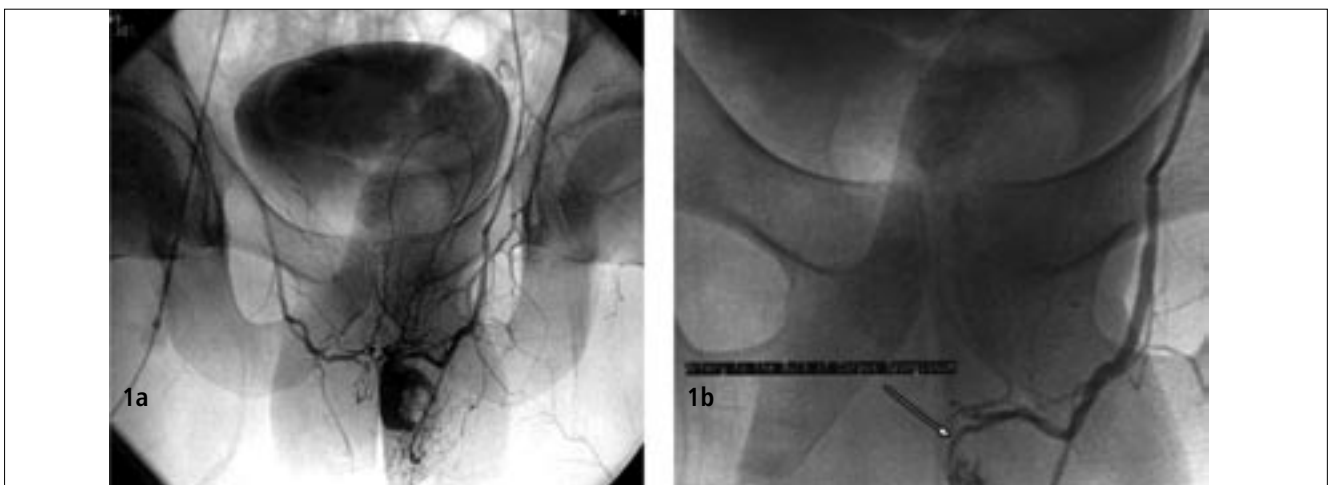


Fig. 1a. Digital subtraction angiogram

Fig. 1b. Selective left internal pudendal angiogram penis (arrow).

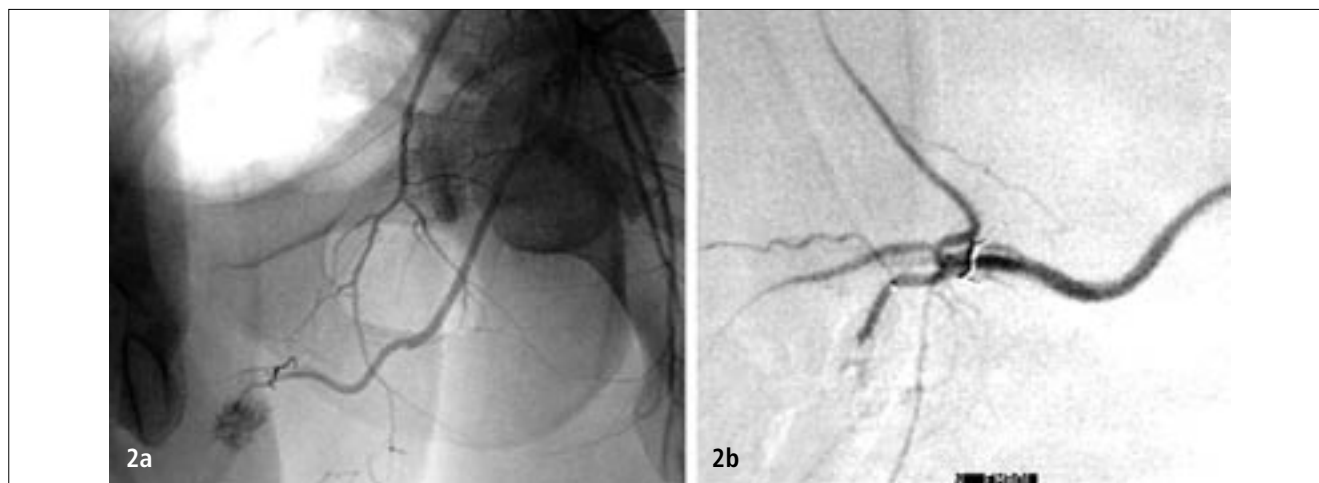


Fig. 2a. Selective left internal pudendal angiogram due to a lacerated branch of the cavernous artery.

Fig. 2b. Selective left internal pudendal angiogram

dal DSA demonstrated decrease of the arterial blush and the penis partially detumesced. Partial detumescence was accepted for the end point of embolotherapy, with agreement to repeat the procedure if complete detumescence did not occur within 24 hours.

However, the next morning the penis was tumescent again and reintervention was necessary. Left internal pudendal arteriography demonstrated incomplete coil-embolisation with an additional cavernous arterial blush due to a lacerated branch of the cavernous artery (Fig. 2a). By means of a coaxial approach, an 2.7-F flexible microcatheter (Tracker; Target Therapeutics) was advanced through the left common penile artery into the bleeding vessel. Embolization was performed with small amounts of about 2 ml absorbable gelatine sponge (Gelfoam, Upjohn). Control angiography demonstrated disappearance of the arterial blush (Fig. 2b) and the penis completely detumesced after approximately 5 minutes.

At examination 5 days later the penis was flaccid and the corpora cavernosa were soft, except the base of the penis where a haematoma was localized. At follow-up 3 and 6 months later, erectile function had returned to normal.

Discussion

The diagnostic evaluation of priapism should begin with a thorough clinical history and physical examination followed by aspiration of the corpora cavernosa to assess blood oxygen saturation and sonography with Colour Doppler examination. Effective therapy depends on the type of priapism experienced by the patient. Haemodynamically, priapism occurs either from an intrinsic or extrinsic venous outflow obstruction, termed "veno-occlusive" priapism or as arterial priapism. The latter is usually either pharmaceutically induced or arising after trauma to the perineum or penis and is characterized by an increased blood flow into the corpora cavernosa [1]. Therapy for the often painful type of low flow priapism includes cavernosal aspiration and irrigation with heparinized saline, anticoagulation and – in some cases – shunt procedures designed to improve cavernosal venous drainage. However, high flow priapism frequently is painless because of the absence of tissue ischemia. First-line therapy consists of intracorporeal injection of α -sympatomimet-

ic drugs or percutaneous embolization [1]. Arterial ligation has a high risk of impotence and should only be performed in cases all other interventions fail. In summary, in case traumatic priapism resulting from an intracavernosal arteriovenous fistula our report and others [2-9] clearly show that superselective embolization is the treatment of choice if less invasive procedures fail.

References

1. Bastuba MD, Tejada IS, Dinlenc CZ et al: *Arterial priapism: Diagnosis, treatment and long term follow up.* J Urol 1994, 151, 1231-1237.
2. Parasciani R, Palleschi G, Bova G et al: *Arteriovenous intracavernous post-traumatic fistula: clinical management and treatment by superselective embolization.* Urology 2004, 63, 380-382.
3. Gorich J, Ermis C, Kramer SC et al: *Interventional treatment of traumatic priapism.* J Endovasc Ther 2002, 9, 614-617.
4. Mizuno I, Fuse H, Junicho A, Kageyama M: *An experience of percutaneous embolization to post-traumatic arterial priapism in a child.* Int Urol Nephrol 2002, 32, 695-697.
5. Langenhuijsen JF, Reisman Y, Reekers JA, de Reijke ThM: *Highly selective embolization of bilateral cavernous arteries for post-traumatic penile arterial priapism.* Int J Impot Res 2001, 13, 354-356.
6. Fratezi AC, Martins VM, Pereira Porta RM et al: *Endovascular therapy for priapism secondary to perineal trauma.* J Trauma 2001, 50, 581-584.
7. Logarakis NF, Simons ME, Hassouna M: *Selective arterial embolization for post-traumatic high flow priapism.* Can J Urol 2000, 7, 1051-1054.
8. Mourikis D, Chatziioannou AN, Konstantinidis P et al: *Superselective microcoil embolization of a traumatic pseudoaneurysm of the cavernosal artery.* Urol Int 2000, 64, 220-222.
9. Goto T, Yagi S, Matsuhita S et al: *Diagnosis and treatment of Priapism: Experience with 5 cases.* Urology 1999, 53, 1019-1023.

Correspondence

Frank Perabo
 Department of Urology
 Rheinische Friedrich-Wilhelms – University of Bonn
 Sigmund-Freud-Str. 25
 53105 Bonn
 Germany
 Phone +49 228 287 141 80
 perabo@lycos.com

Przegląd piśmiennictwa urologicznego: listopad 2006 – listopad 2007. Część I

Urological literature review: November 2006 – November 2007. Part I

Andrzej Borkowski, Tomasz Borkowski

Klinika Urologii Akademii Medycznej w Warszawie

Powierzchnowe nowotwory pęcherza moczowego

Onkolodzy z M. D. Anderson Cancer Center w Houston (USA) przestudiowali literaturę dotyczącą istniejących markerów raka pęcherza pod kątem ich użyteczności w codziennej praktyce klinicznej. Żaden z nich bowiem nie wykazuje odpowiedniej czułości i swoistości, aby zastąpić cystoskopię i cytologię moczu w monitorowaniu leczenia chorych na powierzchniowego raka pęcherza. Testy NMP22 i UroVysion mogą jedynie zastąpić badania cytologiczne, jeśli wykonywane są łącznie z cystoskopią [1].

W artykule redakcyjnym „Journal of Urology” R. Adam zwraca uwagę na rolę enzymów cyklooksigenazy-2 (COX-2) w nowotworzeniu (poprzez aktywację karcinogenezy), zahamowaniu apoptozy, stymulowaniu angiogenezy i w obniżaniu odporności immunologicznej. Badania nad znaczeniem inhibitorów COX-2 zostały zatrzymane (mimo licznych dowodów z badań doświadczalnych na ich hamujący wpływ na nowotworzenie) z powodu ryzyka powikłań kardiologicznych. Autor zwraca uwagę na rolę wlewek dopęcherzowych, pozwalającą – przy zastosowaniu odpowiednich technologii podawania leku – na podwyższenie skuteczności działania miejscowego i na uniknięcie powikłań systemowych. Uważa on, iż badania nad skutecznością wlewek dopęcherzowych inhibitorów COX-2 w chemoprewencji i chemioterapii są pilnie potrzebne [2].

U około 50% chorych na powierzchniowe nowotwory pęcherza (Ta, T1, CIS) w wysokim stopniu ryzyka progresji stwierdza się wznowę po kuracji wlewkami dopęcherzowymi. Osiemnastu takich chorych ze wznową po wlewkach BCG, interferonu, mitomycyny lub thiotepa wzięło udział w badaniu klinicznym I fazy, polegającym na podawaniu dopęcherzowym Docetaksolu w dawkach wzrastających od 5 mg do dawki maksymalnie tolerowanej, co siedem dni przez sześć tygodni. Wszyscy chorzy ukończyli badanie, u żadnego nie stwierdzano toksyczności 3. i 4. stopnia, u żadnego nie stwierdzano systemowej absorpcji leku. Najczęstszym objawem ubocznym była dysuria (44%). U 56% chorych badania kontrolne nie wykazały wznowy. U żadnego chorego ze wznową nie stwierdzano progresji. To pierwsze badanie kliniczne z wlewkami dopęcherzowymi Docetaksolu potwierdziło bezpieczeństwo i skuteczność takiej terapii, otwierając drogę do badań II fazy [3].

Mimo że wlewki dopęcherzowe BCG są terapią standardową w leczeniu powierzchniowych nowotworów pęcherza o wysokim ryzyku progresji, brak jest wskaźników pozwalających przewidzieć skuteczność terapii. Na uniwersytecie w Dublinie i w szpi-

talu Foch w Paryżu przebadano w związku z tym przydatność oznaczania ekspresji protein szoku termicznego (HSP – hot shock proteins). Wśród trzydziestu trzech chorych leczonych wlewkami BCG przez okres od 24 do 132 miesięcy u osiemnastu chorych nie obserwowano wznowy, u dziewięciu wznowę guzów powierzchniowych, a u sześciu – progresję w postaci nowotworów naciekających mięśniówkę. Ekspresja HSP90 w tych trzech grupach chorych wyniosła odpowiednio 92,7%, 84,4% i 26,7%. Wszyscy chorzy z ekspresją HSP90 powyżej 40% odpowiedzieli pozytywnie na terapię BCG. Ekspresja HSP90 poniżej 40% była sygnałem do wcześniejszego wycięcia pęcherza [4].

W wieloosrodkowym randomizowanym doświadczeniu klinicznym w Wielkiej Brytanii, w którym obserwowano dwustu dziesięciu chorych na nowotwory pęcherza T1G3, porównano wyniki leczenia (okres obserwacji – 11 lat) w grupach, w których radioterapię porównywano z samą obserwacją lub gdy radioterapię porównywano z wlewkami dopęcherzowymi z mitomycyny lub BCG. Radioterapia nie wpłynęła na odsetek chorych, u których wystąpiła progresja i konieczność wycięcia pęcherza, a w związku z dodatkowymi kosztami i powikłaniami można wnioskować, iż brak jest wskazań do jej stosowania u chorych z guzami pęcherza T1G3 [5].

Naciekające nowotwory pęcherza moczowego

Pojawia się coraz więcej doniesień na temat surwiwiny, genu z rodziny inhibitorów apoptozy związanej z inwazyjnością komórek guza, którego aktywność wykazano zarówno na poziomie mRNA, jak i białek. Grupa amerykańsko-kanadyjska określiła ekspresję surwiwiny metodami immunohistochemicznymi w dwustu dwudziestu dwóch pęcherzach wyciętych z powodu raka i w dziewięciu pęcherzach kontrolnych (bez nowotworu). Nie stwierdzono ekspresji surwiwiny w żadnym kontrolnym pęcherzu, w 64% pęcherzy z nowotworem i w 94% zajętych węzłów chłonnych. Ekspresja surwiwiny była związana z większą agresywnością nowotworu, częstszymi wznowami przed cystektomią, jak i krótszym przeżyciem zależnym od nowotworu. Bada się przydatność wykorzystania surwiwiny jako nowego markera, schematy uzależniania chemioterapii adjuwantowej od poziomu ekspresji surwiwiny, a także korzyści z potencjalnych terapii nacelowanych na surwiwinę [6].

Urolodzy z Uniwersytetu Jiaotong w Chinach wykorzystali sondy molekularne (molecular beacons), które po połączeniu z genem surwiwiny emitują zielony fluoroscencyjny sygnał. Sygnał

ten wyraźnie rozpoznawalny w złączonych komórkach chorych na raka pęcherza, był nieobecny w hodowli fibroblastów ze sterca, a także w hodowli zdrowych komórek nabłonka pęcherza inkubowanych z sondami molekularnymi nastawionymi na ekspresję genu surwiwiny. Test jest bardzo czuły i swoisty i może odegrać istotną rolę – zarówno we wczesnym rozpoznawaniu raka sterca, jak i w badaniach kontrolnych po zabiegach [7].

Znana onkolog C. Sternberg podsumowała wiedzę na temat leczenia naciekających nowotworów pęcherza. Standardem pozostaje cystektomia. Jeżeli poprzedzona jest systemową chemioterapią systemową, wyniki są o 5% lepsze. Chemioterapia następową, oparta na wynikach histologicznych wyciętego pęcherza, jest najprawdopodobniej bardziej skuteczna zaraz po zabiegu, na etapie mikroprzerzutów, niż po rozwinięciu się zaawansowanej choroby przerzutowej, ale brak na to niezbitych dowodów, wynikających z kontrolowanych doświadczeń klinicznych. Chemioterapia musi bazować na cisplatynie. Schemat „cisplatyna z gemcitabiną” daje wyniki porównywalne do klasycznego schematu MVAC (metotreksat, vinblastyna, adriamycyna, cisplatyna). Programy oszczędzające pęcherz pozostają wciąż na poziomie eksperymentu. Kandydatami do nich są chorzy z pojedynczym guzem o średnicy poniżej 3-5 cm, bez wodonercza, ale pierwsza wznowa (lub przetrwanie guza resztkowego) powinna skutkować cystektomią [8].

Wykorzystując dane, pochodzące od dziewięciu tysięcy osób poddanych cystektomii i limfadenektomii w dwunastu renomowanych klinikach, zajmujących się leczeniem chorych na raka pęcherza, stworzono nomogram pozwalający na ocenę prawdopodobieństwa pięcioletniego przeżycia wolnego od progresji. Nomogram powstał na podstawie następujących danych: wiek i płeć chorego, czas od rozpoznania do operacji, stadium zaawansowania i stopień zróżnicowania guza, typ histologiczny i stan zajęcia węzłów chłonnych. Obecny nomogram o indeksie zgodności 0,75 jest lepszy od dotychczasowych nomogramów, z których najlepszy miał indeks zgodności 0,68 ($P < 0,001$) [9].

Opracowując retrospektywne dane dotyczące 1121 chorych poddanych cystektomii w Memorial Sloan-Kettering Cancer Center w Nowym Jorku, próbowano określić wpływ liczby usuniętych w czasie zabiegu węzłów chłonnych (0-54, średnio 9) na przeżycie chorych. Nie udało się ustalić minimalnej liczby usuniętych węzłów niezbędnej dla poprawy przeżycia. Po uwzględnieniu różnic związanych z wiekiem, współistniejącymi chorobami i stadium zaawansowania guza okazało się, że przeżycie wydłużało się w sposób ciągły i wzrastający w zależności od liczby usuniętych węzłów. Badanie to wzmacnia przekonanie, że rozległość resekcji węzłów chłonnych ma wpływ na wynik leczenia [10].

Gruczolakoraki (*adenocarcinoma*) stanowią 0,5-2% wszystkich naciekających nowotworów pęcherza. Wyróżniamy dwie postaci tego nowotworu: pochodzenia pęcherzowego i rozwijającą się z moczownika. W badaniach epidemiologicznych SEER w USA (Surveillance Epidemiology and End Results) ustalono, iż rak rozwijający się z moczownika stanowi około 10% całej grupy (1374 versus 151), rozwija się u młodszych chorych, częściej w niskich stopniach histologicznego zróżnicowania, ale częściej w formie rozsianej w momencie rozpoznania. Chorych z gruczolakorakiem wywodzącym się z moczownika cechuje mniejsze ryzyko śmierci z przyczyn ogólnych i związanych z nowotworem niż chorych z gruczolakorakiem rozwijającym się z pęcherza [11].

Nowotwory inne niż przejściowokomórkowe (gruczolakoraki, raki płaskonabłonkowe) mają złe rokowanie i uważa się po-

wszechnie, że są odporne na chemioterapię systemową. Badania randomizowane nie są możliwe ze względu na rzadkość występowania tych nowotworów (<10%). Tym większa więc zasługa onkologów z Sloan-Kettering Cancer Center w Nowym Jorku, że w prospektywnym badaniu dwudziestu chorych (11 gruczolakoraków, 8 raków płaskonabłonkowych i 1 rak z komórek małych) udowodniono skuteczność kombinacji leków: ifosfamid, paclitaksol i cisplatyna (trzy odpowiedzi częściowe i cztery całkowite) na te nowotwory [12].

W tym roku dwa ważne doniesienia poświęcone były kontrowersyjnemu zagadnieniu, jakim jest konieczność śródoperacyjnego badania histologicznego brzegów odciętych moczowodów podczas cystektomii.

Schumacher z ekipy Studera w Bern u ośmiuset pięciu chorych badaniem histologicznym śródoperacyjnym podczas wycinania pęcherza stwierdził raka śródnabłonkowego (CIS) w moczowodach u trzydziestu dziewięciu chorych (4,8%), co potwierdziło się w badaniach po zabiegu u dwudziestu dziewięciu z nich (odsetek wyników fałszywie pozytywnych – 0,8%). U 80% chorych, u których wykryto CIS w badaniach śródoperacyjnych moczowodów, stwierdzało się także CIS w pęcherzu. W przebiegu pooperacyjnym nowotwory w górnych drogach moczowych rozwinęły się u 3% chorych z wynikami ujemnymi i u 17% chorych z wynikami dodatnimi na obecność CIS w badaniach śródoperacyjnych. Autorzy sugerują, że rutynowe badania śródoperacyjne moczowodów konieczne są jedynie u chorych z CIS pęcherza, pod warunkiem, że moczowody odcinane są na wysokości skrzyżowania z naczyniami biodrowymi [13].

Podobną pracę na tysiącu trzystu trzydziestu chorych przeprowadzono w Memorial Sloan-Kettering Cancer Center w Nowym Jorku. Pozytywne badania śródoperacyjne na obecność CIS stwierdzono w 9% moczowodów (13% chorych), czułość i swoistość badania określono na 75% i 99%. Prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu w górnych drogach moczowych w okresie pięciu lat po cystektomii wynosiło 13% i było wyższe u chorych z dodatnimi wynikami badania śródoperacyjnego, ale pozostawało bez wpływu na przeżycie ogólne. W oparciu o te wyniki również autorzy amerykańscy nie zalecają rutynowych badań śródoperacyjnych brzegów odciętych moczowodów [14].

U 5% chorych z najróżniejszymi nowotworami dochodzi do ucisku rdzenia kręgowego spowodowanego przerzutami do kręgosłupa. Pośród nich 2% stanowią chorzy z nowotworami pęcherza. Leczenie chirurgiczne wskazane jest jedynie u chorych w dobrym stanie ogólnym, bez obecności innych przerzutów. Najczęściej stosowanym leczeniem jest radioterapia w połączeniu ze sterydoterapią. W wieloosrodkowej pracy, bazującej na obserwacji trzydziestu dwóch chorych, ustalono, że długotrwała radioterapia zmniejszyła zaburzenia ruchowe jedynie u 6% chorych; u pozostałych była nieskuteczna lub wręcz szkodliwa. Preferowanym rozwiązaniem jest napromienianie pojedynczą dawką (mniej uciążliwe, a równie skuteczne) lub wręcz leczenie paliatywne u chorych w najniekorzystniejszym stanie ogólnym. Średnie przeżycie tych chorych wynosi cztery miesiące, tylko 16% przeżywa jeden rok [15].

Nowotwory nerki i moczowodu

Urologzy z Kliniki Mayo udowodnili, iż nacieki guza nerki komórkami mononuklearnymi, stwierdzany w badaniu histologicznym po nefrektomii, ma duże znaczenie prognostyczne.

Zbadano losy trzystu sześciu chorych poddanych nefrektomii radykalnej. Chorzy z obfitym naciekiem guza przez komórki mononuklearne obciążeni są większym ryzykiem śmierci z powodu nowotworu niż chorzy z naciekiem ogniskowym lub umiarkowanym. W przypadku braku nacieku ryzyko śmierci jest aż ponad dwukrotnie mniejsze [16].

Z Japonii natomiast pochodzi praca o wartości prognostycznej czasu podwajania IAP (immunosupresive acid protein) u chorych po nefrektomii. IAP jest białkiem ostrej fazy złożonym z sekwencji aminokwasów zbliżonej do $\alpha 1$ kwaśnej glikoproteiny, którego źródłem są cytokiny zapalne uwalniane przez makrofagi i granulocyty naciekające guz i promujące wzrost nowotworu. Próg odcięcia czasu podwajania IAP na wysokości dwustu dni najlepiej różnicuje chorych ze wznową po nefrektomii na chorych z korzystnym i niekorzystnym rokowaniem co do czasu przeżycia [17].

Na uniwersytecie North Carolina obserwowano czterdziestu trzech chorych z litymi lub torbielowatymi guzami nerek (typ IV w klasyfikacji Bośniaka) przez średni okres 36 miesięcy, podczas których nowotwory powiększały się średnio o 0,7 cm rocznie. W okresie obserwacji czterech chorych zmarło z powodu chorób towarzyszących, operowano trzynastu chorych. Chorzy operowani w stosunku do nieoperowanych byli młodszy a wzrost ich guza był szybszy, odpowiednio od 56 do 72 lat i od 0,90 do 0,61 cm. U żadnego chorego nie obserwowano podwyższenia stopnia zaawansowania, żaden nie zmarł z powodu nowotworu nerki. Zdaniem autorów postawa wyczekująca (względnie opóźnienie operacji) jest postępowaniem bezpiecznym u dobrze dobranych chorych, szczególnie tych z licznymi obciążeniami [18].

Analizując historię naturalną małych, przypadkowo wykrytych guzów nerki, urodzonych z Filadelfii podkreślają, że większość z nich cechuje wolny wzrost, a 1/3 nie rośnie prawie wcale w krótkich lub średnich okresach obserwacji. Progresja u tych chorych jest nadzwyczaj rzadka. Leczenie chirurgiczne może być bezpiecznie opóźnione u większości chorych, ale aktywna obserwacja powinna być podejmowana nadzwyczaj ostrożnie, gdyż nie znamy wiarygodnych wskaźników progresji. Ich rozpoznanie jest niezbędne, aby rozpocząć bezpieczne programy obserwacyjne. W dotychczas prowadzonych doświadczeniach klinicznych najczęstszymi przyczynami podjęcia decyzji o operacji były: wzrost guza, niepokój chorych lub poprawa stanu ogólnego, który uprzednio utrudniał leczenie operacyjne [19].

Van Popel, koordynator pierwszego randomizowanego badania porównującego nefrektomię do częściowej resekcji u chorych z guzem nerki, w dużym poglądowym artykule sumującym doświadczenia wyniesione z badania i przegląd piśmiennictwa, zajął bardzo wyraźne stanowisko w kilku kontrowersyjnych dotychczas tematach. Histopatologiczne badanie śródoperacyjne łoża po wyciętym guzie jest co najmniej zbędne, zwiększa koszty leczenia i oparte jest bardziej na tradycji chirurgicznej niż na faktach. Szerokość marginesu zdrowej tkanki wokół guza nie musi przekraczać 1 mm. Wyniki badania histopatologicznego po zabiegu należy interpretować z rozwagą. Dodatnie marginesy chirurgiczne są często wynikiem artefaktu; nie wszystkich chorych z komórkami nowotworowymi w linii cięcia chirurgicznego trzeba reoperować, natomiast zarówno chory, jak i chirurg muszą być przygotowani na rygorystyczne badania kontrolne [20].

Starano się ustalić wielkość guza, przy której istnieje ryzyko przerzutów synchronicznych. W tym celu porównano historie chorób stu dziesięciu chorych z histologicznie potwierdzonymi przerzutami raka nerki i dwustu pięćdziesięciu chorych z rakiem

zlokalizowanym bez przerzutów. Chorzy z przerzutami mieli guzy większe (średnio 8 cm, 2,2-20 cm) niż chorzy bez przerzutów (średnio 4,5 cm, 0,3-17,5 cm). U żadnego chorego z guzem poniżej 2 cm nie stwierdzono przerzutów; występowały one tylko u 5% chorych z guzami o średnicy poniżej 3 cm. Na każdy 1 cm przyrostu średnicy guza ryzyko pojawienia się przerzutów wzrasta o 22% [21].

Chorzy na raka nerki z przerzutami do kości mają złe rokowania co do przeżycia. Rozpoznano jednak w tej grupie chorych dwa korzystne czynniki rokownicze. Pierwszy z nich to pojawienie się przerzutów kostnych w czasie przekraczającym dwa lata od rozpoznania nowotworu nerki, drugi to brak przerzutów w innych narządach poza kośćmi. Średnie przeżycie chorych, którzy nie mają żadnego z tych dwóch korzystnych czynników prognostycznych, wynosi pięć miesięcy, a średnie przeżycie chorych z jednym lub oboma czynnikami – trzydzieści [22].

W klinikach Cleveland Foundation i Mayo przebadano wpływ czasu niedokrwienia na czynność jedynej nerki po otwartej resekcji częściowej z powodu guza u 537 chorych. Z tego 85 chorych nie wymagało zaciśnięcia naczyń nerkowych, 174 operowano w niedokrwieniu ciepłym, a 278 w niedokrwieniu zimnym. Zaciśnięcie naczyń nerkowych związane jest z wyższym odsetkiem powikłań i znacznie wzrasta, jeżeli czas niedokrwienia ciepłego przekracza 20 minut, a zimnego 35 minut. Dla przykładu, podwyższenie stężenia kreatyniny we krwi o ponad 0,5 mg%, przewlekła niewydolność nerek i konieczność stałej dializoterapii wynosiły odpowiednio 41% do 19%, 42% do 15% i 10% do 4%, jeżeli czas niedokrwienia ciepłego był dłuższy lub krótszy od 20 minut [23].

Przypomniano, że termoablacja niedużych nowotworów nerki z użyciem sond emitujących fale o częstotliwości fal radiowych wkluwanych do guza przezskórnie (pod kontrolą USG lub CT), czy podczas zabiegów laparoskopowych, jest ciągle metodą eksperymentalną. U dwóch z dziewięciu chorych leczonych tą metodą obserwowano gwałtowny wzrost guza (u jednego z chorych powikłany wytworzeniem się przetoki nerkowo-jelitowej). Ten sposób leczenia wymaga więc bardzo ścisłego monitorowania chorych po zabiegu, aby w odpowiednim czasie wykonać ratującą nefrektomię [24].

Po przeglądzie wyników leczenia 1969 chorych na raka nerki w stadium pT3-4 z dwunastu renomowanych klinik europejskich zaproponowano nowy pod względem rokowniczym podział miejscowo zaawansowanych nowotworów nerki. Grupę 1. z 61% pięcioletnim przeżyciem stanowiliby chorzy: z naciekiem tkanki tłuszczowej okołonerkowej oraz czopem w żyłę nerkowej lub/i żyłę główną dolną do poziomu przepony. W grupie 2. pośredniego ryzyka (pięcioletnie przeżycie 35%) znajdują się chorzy z bezpośrednim naciekiem nadnercza, naciekiem tkanki tłuszczowej okołonerkowej i czopem żylnym do poziomu przepony. Grupa 3. najwyższego ryzyka (pięcioletnie przeżycie 12,9%) to chorzy z naciekiem nadnercza, czopem żylnym powyżej przepony i naciekiem poza torebkę Gerota [25].

Wprowadzenie do leczenia rozsiałych nerkopochodnych nowotworów nerki swoistej celowanej terapii (target-specific therapy) opartej na inhibitorach kinazy tyrozynowej, przeciwciałach monoklonalnych dla śródnałonkowego czynnika wzrostu i inhibitorów mTOR spowodowało konieczność całkowitego przewartościowania dotychczasowego leczenia. Miejsce nefrektomii czy immunoterapii w chwili obecnej jest trudne do ustalenia, wymagając przeprowadzenia wielu randomizowanych prób klinicznych. Niepewna jest także przyszłość szczególnej

formy immunoterapii, jaką jest przeszczep allogeniczny szpiku (allogenic hematopoietic stem cell transplantation). W artykule redakcyjnym w „Bone Marrow Transplantation”, podkreślono konieczność dalszych badań dotyczących tej techniki leczenia, które wyjaśnią mechanizm efektu „przeszczep kontra guz” (graft versus tumor) i wskazania do tego sposobu leczenia [26].

Nowotwory prącia

Urologzy z St. Peter Hospital w Londynie do określenia stadium zaawansowania raka prącia stosują badanie NMR po uprzednim wywołaniu sztucznego wzwodu przez podanie do ciał jamistych prostaglandyny E1. Czulość i swoistość wyniosła odpowiednio 85% i 83%, 75% i 89% oraz 88% i 98% dla stadium T1, T2 i T3. Uwidoczniony radiologicznie naciek ciał jamistych potwierdzony został histologicznie u wszystkich chorych. Metoda ułatwia dobór chorych do częściowej i całkowitej amputacji prącia [27].

Urologzy i onkolodzy z Centrum Onkologii w Amsterdamie przeanalizowali wyniki odległe 308 chorych z rakiem prącia. U 102, u których stwierdzono przerzuty w węzłach chłonnych pachwinowych, zostało zanalizowanych pod kątem wskazań do limfadenektomii węzłów miedniczych. Autorzy uważają, iż nie jest ona konieczna, jeżeli przerzuty stwierdzono w mniej niż dwóch węzłach pachwinowych, nie przekraczały one torebki węzła, a nowotwór był w niskim stopniu zróżnicowania. Chorzy ci mają dobre rokowanie, a ich pięcioletnie przeżycie wynosi około 90% [28].

Nowotwory jądra

Korzystając ze Szwedzkiego Rejestru Chorób Nowotworowych, prześledzono los 16 983 chorych operowanych z powodu niezastąpionych jąder. Jeżeli operacja odbyła się do 13. roku życia, ryzyko wystąpienia raka w operowanym jądrze było 2,23 razy większe niż w całej populacji szwedzkiej, natomiast jeżeli operacja odbyła się po 13. roku życia, ryzyko wzrastało o ponad dwa razy i było 5,4 razy częstsze niż w całej populacji [29].

Od dawna znane było zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych u chorych na nowotwory jąder, u których osiągnięto długotrwałe przeżycie zależne od nowotworu po chemioterapii opartej na cisplatynie. Mechanizm, który prowadził do zwiększonej chorobowości sercowo-naczyniowej pozostawał jednak nieznanym. Onkolodzy z Norwegii zbadali los 1135 chorych w wieku poniżej 60 lat, leczonych z powodu nowotworów jąder radioterapią lub dwoma schematami chemioterapii: zawierającymi cisplatynę w łącznej dawce poniżej 850 mg i powyżej 850 mg. Stwierdzili, iż przyczyną chorób naczyniowo-sercowych jest rozwój tzw. zespołu metabolicznego (insulinooporność, nadciśnienie, dyslipidemia i otyłość brzuszna), najczęstszy w grupie chemioterapii zawierających cisplatynę w dawce powyżej 850 mg, a najrzadszy w grupie radioterapii [30].

U chorych z obustronnym nowotworem jąder lub z małym guzem jądra coraz częściej stosowane są techniki polegające na częściowym wycięciu jądra (organ sparing surgery). Ekpa z Innsbrucka u kolejnych 54 chorych zbadała obecność przeciwciał przeciwko spermie (ASA – antisperm antibodies), rozwijających się po uszkodzeniu bariery krew-jądro, prowadzących do powstania niepłodności u chorych z częściowym wycięciem jądra (23 chorych) i całkowitym wycięciem jądra (31 chorych). Nie znaleziono różnic w poziomie ASA między obiema grupami.

Orchidektomia częściowa może być stosowana bez zwiększonego ryzyka rozwinięcia się niepłodności zawsze, kiedy jest uzasadniona onkologicznie [31].

Rak stercza

Przez ostatnie kilkadziesiąt lat byliśmy przekonani, że im wyższy poziom testosteronu we krwi, tym większe ryzyko zachorowania na raka stercza. Przekonanie wzięło początek od prac Hugginsa, który zaobserwował, że obniżenie poziomu testosteronu w surowicy powoduje regresję raka stercza. Coraz więcej obserwacji przemawia natomiast za tym, że twierdzenie odwrotne, iż podwyższenie poziomu testosteronu powoduje rozwój raka, nie jest prawdziwe. Wątpliwości te omawia A. Morgentaler w artykule redakcyjnym „European Urology”. Rak stercza rozwija się u mężczyzn starszych, u których poziom testosteronu spada. Ryzyko wznowy biochemicznej po prostatektomii radykalnej jest 2,7 razy wyższe u mężczyzn z niskim poziomem testosteronu w surowicy, nowotwory te są bardziej agresywne, a liczne studia udowadniają, że u mężczyzn z poziomem testosteronu poniżej 250 ng/dl ryzyko zachorowania na raka stercza jest prawie dwukrotnie wyższe niż u mężczyzn z poziomem testosteronu powyżej 250 ng/dl. Również coraz bardziej przekonujące są dane, pochodzące z obserwacji, że podawanie testosteronu u mężczyzn z zespołem niedoboru, nie zwiększa ryzyka rozwoju raka stercza [32].

Znane jest zwiększone ryzyko zachorowania na raka stercza mężczyzn z zakażeniami przekazywanymi drogą płciową (STI – sexually transmitted infections). STI obejmujące stercz, powodują stan przewlekłego aktywnego zapalenia sprzyjającego rozwojowi raka. Wiemy także, iż STI występują trzy razy rzadziej u obrzezanych. Łącząc te dwa fakty staje się zrozumiałe, dlaczego rak stercza występuje 1,6-2 razy częściej u nieobrzezanych w dzieciństwie. Obliczono, iż poddanie 100% mężczyzn w USA obrzezaniu zapobiegłoby rozwojowi od 45 379 do 66 989 raków stercza (redukcja 24-40%), co pozwoliłoby zaoszczędzić od 0,8 do 1,1 miliarda dolarów rocznie (w zależności od przyjętego współczynnika ryzyka – 1,6 czy 2,0). Autorzy, biorąc pod uwagę ograniczenia religijne i kulturowe, proponują, aby obrzezanie proponować mężczyznom z grupy podwyższonego ryzyka, na przykład tym z wywiadem rodzinnym raka stercza [33]. Głównym wnioskiem z badania PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) było stwierdzenie, że długotrwała kuracja finasterydem zmniejsza ryzyko rozwoju raka stercza. Korzystając z materiału uzyskanego za pomocą biopsji, stwierdzono nowotwór śródnałonkowy wysokiego stopnia (HGPN – high grade intraepithelial neoplasia) u 6% chorych w grupie finasterydu i u 7,1% w grupie placebo. Także HGPN łącznie z rakiem stwierdzono u 3,2% chorych w grupie finasterydu i 4,6% w grupie placebo. Finasteryd zmniejsza więc ryzyko wystąpienia HGPN (izolowanego lub łącznie z rakiem) z 11,7% do 9,2%. Uznając HGPN za stan przedrakowy, znajdujemy być może wytłumaczenie, w jaki sposób długotrwała kuracja finasterydem zmniejsza ryzyko rozwoju raka stercza [34].

Wiemy już dzisiaj, że nie ma takiego progu PSA, który wykluczałby rozpoznanie raka stercza. Ze względów praktycznych i ekonomicznych w różnych krajach przyjmuje się, że do biopsji kierowani są chorzy z niekorzystnym wynikiem badania *per rectum* oraz ci, u których poziom PSA w surowicy przekracza 2,5 ng/ml (USA) lub 4 ng/ml (większość krajów europejskich). Loeb

z ekipy Catalony, po przesłedzeniu losów 6844 chorych poddanych biopsji stercza, uważa, że dodatkowym czynnikiem skłaniającym do biopsji u chorych niespełniających wyżej wymienionych kryteriów, powinien być roczny przyrost PSA powyżej 0,4 ng/ml (PSA velocity). Przyjmowany dotychczas próg 0,75 ng/ml jest właściwy dla osób starszych, a u osób poniżej 60. roku życia spowodowałby nierozpoznanie 48% raków [35].

Ciekawego spostrzeżenia dokonali urolodzy francuscy. Poziom PSA całkowitego (ale nie wolnego) wzrasta w okresach silnego nasłonecznienia. Po przebadaniu grupy ochotników okazało się, że u 17,1% mężczyzn poziom PSA w surowicy przekraczał 3 ng/ml w okresie letnim i tylko 14,3% w zimie. Jeżeli przyjąć ten poziom PSA za próg, powyżej którego kieruje się chorych na biopsję stercza, to w tej samej grupie latem chory miałby 23% większe prawdopodobieństwo, iż poddany zostanie biopsji niż zimą [36].

Ta sama ekipa przedstawiła artykuł, będący ważnym przyczynkiem do dyskusji na temat nadwykrywalności raka stercza. Po przejrzeniu losów 2126 chorych poddanych prostatektomii radykalnej w trzech kolejnych okresach historycznych autorzy uważają, że mamy raczej do czynienia ze zjawiskiem niedoszacowania. W ich materiale nadwykrywalność (objętość guza <0,5 ml, ujemne marginesy i brak komórek w stopniu 4 lub 5 Gleasona) stwierdzali u 1,3-7,1% chorych, natomiast niedoszacowanie (rak poza torebką, dodatnie marginesy, stadium \geq T3) u 25-30% chorych. Obniżenie progów PSA dla wykonania biopsji z 4 do 2,5 ng/ml obniża niedoszacowanie nowotworu z 30% do 26%, a podwyższa pięcioletnie przeżycie wolne od wznowy z 85% do 92% [37].

Po raz kolejny potwierdzono natomiast, że u mężczyzn ze stężeniem PSA w surowicy 2-9 ng/ml mniejsza objętość stercza jest najsilniejszym wskaźnikiem wykrycia raka stercza po biopsji. Potwierdza to znany fakt, że przy tych stężeniach PSA łagodny rozrost stercza (a nie rak) jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za wzrost całkowitego PSA [38].

Biopsja saturacyjna (saturation biopsy), w której pobiera się znacznie więcej wycinków niż w biopsji rutynowej 10-, 12-wycinkowej, zyskuje ostatnio coraz większą popularność w sytuacji, w której przy podejrzeniu raka stercza nie udaje się go wykryć biopsją tradycyjną. Przegląd dotychczasowego piśmiennictwa na jej temat pozwala na wyciągnięcie następujących wniosków: nie powinna ona być stosowana jako pierwsza, lecz jako kolejna biopsja po pierwszej biopsji ujemnej, liczba powikłań i ryzyko wykrycia nowotworów nieistotnych klinicznie nie są wyższe niż w przypadku biopsji tradycyjnej, natomiast odsetek wykrywania raków, które wymagają leczenia jest znacznie wyższy, liczba pobranych wycinków nie powinna być niższa od 20, z położeniem szczególnego nacisku na obszary szczytu i części bocznych stercza. Mimo iż wykonuje się ją zazwyczaj w znieczuleniu ogólnym lub przewodowym, coraz częściej pojawiają się doniesienia, że może być wykonywana ambulatoryjnie w znieczuleniu nasiękowym okołosterczowym [39].

Na podstawie danych pochodzących od 587 chorych po prostatektomii radykalnej w USA (Dallas) i 798 w Europie (Mediolan) wykazano, iż u chorych w Europie stwierdza się od 7,3 do 8,9 razy częściej przerzuty do węzłów chłonnych. Europejczycy w stosunku do chorych z USA w momencie operacji mieli wyższy poziom PSA (9,1-7,8 ng/ml), większy odsetek zmian wyczuwalnych *per rectum* (44,5-32,8%), usuwano u nich także większą liczbę węzłów (14,9-7,8). Różnice w odsetku

zajętych węzłów chłonnych nie uległy jednak zmianie nawet po uwzględnieniu poprawek dotyczących stanu klinicznego i patologicznego. Sugerowane są różne wyjaśnienia. W USA badania przesiewowe są bardziej zaawansowane niż w Europie, co może powodować wykrywanie nowotworów we wcześniejszych stadiach zaawansowania. W USA znacznie częściej chorzy o mniej korzystnym rokowaniu są wykluczani z leczenia chirurgicznego i poddawani brachyterapii lub napromienianiu. Biorąc jednak również pod uwagę fakt, że w Europie znacznie częściej wykrywane są nowotwory w stopniu \geq 7 w skali Gleasona, nie można wykluczyć międzykontynentalnych różnic genetycznych, które prowadzą do powstania fenotypu o większej skłonności do przerzutów [40].

Wprowadzenie nowej generacji stentów naczyniowych, wydzielających leki antyproliferacyjne, takie jak paklitaksel czy sirolimus, zapobiegające wczesnym zwężeniom, jest nowym wyzwaniem dla urologów. Leki wydzielające się ze stentów opóźniają całkowite pokrycie protezy nabłonkiem, dlatego przez okres od 6 do 12 miesięcy wymagają stosowania leków przeciwplatekcyjnych i aspiryny w celu zmniejszenia ryzyka zakrzepu i niedrożności protezy. To z kolei zwiększa odsetek krwawień po biopsji stercza czy innych inwazyjnych zabiegach urologicznych. Ryzyko odłożenia biopsji powinno być ocenione w aspekcie ryzyka odstawienia leków przeciwkrzepliwych, zwłaszcza w ciągu pierwszych dwunastu miesięcy. W wielu wypadkach niezbędna jest konsultacja kardiologiczna [41].

Panuje powszechne i nieoparte dotychczas na przekonywujących badaniach przekonanie, iż u mężczyzn, u których poziom PSA w surowicy podnosi się powyżej normy, ale następnie obniża się, prawdopodobieństwo wykrycia raka stercza po pierwszej negatywnej biopsji jest niższe niż u chorych, u których obserwuje się stabilny wzrost poziomu PSA. Urolodzy francuscy wykryli raka stercza u 22% chorych z pierwszej grupy i u 32% chorych z grupy drugiej (brak znamienności statystycznej). Powyższy wynik ma duże znaczenie praktyczne, ale wymaga kilku niezależnych badań dla jego potwierdzenia [42].

Pojawiły się pierwsze doniesienia o nowych markerach raka stercza oznaczanych w surowicy. Ich poszukiwania związane były ze zjawiskiem pojawienia się białek o innej strukturze w jądrze komórkowym we wczesnych etapach rozwoju raka. Rozpoznano już dwa takie białka: EPCA i EPCA-2 (Early Prostate Cancer Antigen). Grupa badaczy z John Hopkins Hospital w Baltimore (USA) oznaczyła poziom EPCA-2 w surowicy krwi u 385 mężczyzn: z PSA poniżej i powyżej 2,5 ng/ml, z ujemną biopsją, z BPH, z rakiem ograniczonym do narządu i miejscowo zaawansowanym. Przy progu odcięcia 30 ng/ml test EPCA-2 ma wyższą swoistość i czułość w rozpoznawaniu raka stercza niż test PSA, ale, co najważniejsze, pozwala z dużą dokładnością odróżnić chorych z rakiem ograniczonym do narządu i rakiem miejscowo zaawansowanym [43].

Nowy test diagnostyczny natomiast, jakim jest poszukiwanie genu PCA3 (prostate cancer gene 3) w moczu po masażu *per rectum* jest właśnie szczególnie przydatny u chorych, u których mimo podwyższonego PSA pierwsza biopsja jest ujemna. We wspólnej pracy amerykańskich i kanadyjskich oddziałów urologii u 233 takich mężczyzn druga biopsja wykryła nowotwór stercza u 60 (27%) z nich. Przy progu odcięcia 35 dla PCA3 czułość testu wyniosła 58%, a swoistość 72%. Przy progu odcięcia 5 raka wykrywa się we wtórnej biopsji u 12% chorych, a przy progu powyżej 100 – u ponad 50%. Test PCA3 jest lepszym na-

rzędziem do planowania kolejnych biopsji niż poziom PSA w surowicy [44].

Prześledzono losy 281 chorych po prostatektomii radykalnej, u których nowotwór wykryto dzięki europejskiemu randomizowanemu badaniu przesiewowemu. Okazało się, że odsetek komórek nowotworowych w stopniu 4. i 5. w skali Gleasona, w materiale uzyskanym drogą biopsji albo w badaniu stercza po operacji, był znacznie silniejszym wskaźnikiem prognostycznym (zarówno wznowy biologicznej, jak i wznowy klinicznej) niż podawana zazwyczaj suma punktów Gleasona. Autorzy sugerują, aby oprócz podawania sumy punktów Gleasona, co jest ogólnie przyjętą obecnie praktyką, anatomopatolodzy podawali także objętość tkanki nowotworowej w skali 4 i 5 [45].

Przed kilkunastu laty, w początkach oznaczania PSA na skalę masową, wydawało się, że rak stercza u chorych obciążonych dziedzicznie (rak stercza w rodzinie) odznacza się większą agresywnością (większy odsetek wznów biologicznych po leczeniu radykalnym) niż u chorych ze sporadycznym rakiem stercza. Związane to było z wcześniejszym rozwojem nowotworu i z dłuższym czasem jego rozwoju do momentu wykrycia. Obecnie dzięki wcześniejszemu wykrywaniu i postępowi w technikach leczenia różnica ta uległa zatarciu. Wpływ czynników genetycznych na wznowę po leczeniu, u odpowiednio dobranych pod względem stopnia i stadium zaawansowania chorych, jest minimalny [46].

W pięknej artykule poglądowej radiolodzy z San Francisco omawiają postępy w radioterapii raka stercza. Aby była skuteczna, prawidłowy zamiar musi umożliwić objęcie całej tkanki nowotworowej wystarczającą dawką promieniowania. Dienne wariacje położenia oraz ruchomość stercza potencjalnie ograniczają skuteczność i zwiększają ryzyko powikłań nawet tak już współczesnych technik, jak konformalna radioterapia trójwymiarowa (three dimensional conformal radiotherapy) czy radioterapia z modulowaną intensywnością dawki (intensity modulated radiotherapy). Coraz częściej zaczyna się stosować techniki obrazowania „anatomicznego” w czasie rzeczywistym polepszające skuteczność zamiaru. Najważniejszym osiągnięciem jest wprowadzenie czynnościowych technik obrazowania do zaprogramowania leczenia. Pozwalają one na uzyskanie biologicznych i metabolicznych informacji dotyczących lokalizacji i rozmiarów tkanki nowotworowej, co w połączeniu z zamiarem w czasie rzeczywistym pozwala lepiej określić obszary wymagające różnej dawki napromienienia w celu ograniczenia powikłań i zwiększenia skuteczności [47].

Zaproponowano nową definicję progresji biochemicznej po prostatektomii radykalnej. Według urologów z najlepszych ośrodków amerykańskich poziom PSA powyżej 0,4 ng/ml z kolejnym następowym wzrostem, najlepiej przepowiada konieczność wtórnej terapii, dalszego wzrostu PSA i gwałtownego skrócenia czasu podwojenia PSA. Definicja jest ważna dlatego, że w zależności od przyjętych progów uzyskuje się pozorną zmianę rokowania. Na przykład dziesięcioletnie przeżycie wolne od wznowy po prostatektomii radykalnej, przy odmiennych progach może być oceniane na 63% lub 79%. Powszechne przyjęcie jednakowej definicji umożliwi porównywanie wyników różnych terapii w różnych ośrodkach [48].

Programy bacznej obserwacji z intencją leczenia zdobywają coraz większą liczbę zwolenników, gdyż około 1/3 raków stercza obecnie rozpoznawanych, to tak zwane raki bez znaczenia klinicznego (najczęstsza definicja: objętość nowotworu poniżej 0,5 ml). Najchętniej stosowanym kryterium włączania chorych

do programów obserwacyjnych jest czas podwajania się PSA poniżej trzech lat. We wspólnej pracy amerykańsko-japońskiej zaproponowano, aby do czasu podwajania PSA i przyjętej dotychczas klinicznej oceny stadium i stopnia zaawansowania dołączyć analizę obrazów uzyskiwanych w rezonansie magnetycznym w połączeniu ze spektroskopią rezonansu magnetycznego (MRSI – MR spectroscopic imaging) opartą na stosunku choliny i kreatyniny do cytrynianów. MRSI, dzięki uzyskiwaniu danych dotyczących metabolizmu, pozwala bardziej dokładnie odróżnić obrazy tkanki nowotworowej od tkanki zmienionej po biopsji lub po przebytych zapaleniu. Dokładność rozpoznawania raków bez znaczenia klinicznego dzięki MRSI, weryfikowana badaniem histologicznym po prostatektomii radykalnej, wynosiła 41% [49].

Chorzy na raka stercza z sumą punktów w skali Gleasona 8-10, uważani są za grupę o dużym ryzyku progresji. W dwóch ośrodkach w USA postanowiono sprawdzić rzeczywiste losy tych chorych po prostatektomii radykalnej. Pierwszym z nich był ośrodek o najwyższej referencyjności (Johns Hopkins Hospital), w którym leczono 220 takich chorych (3,8% chorych poddanych prostatektomii), drugim – miejski ogólnie dostępny oddział urologii, gdzie leczono 149 chorych (7,7% poddanych prostatektomii). W obu ośrodkach wyższy wyjściowy poziom PSA w surowicy był niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. Uzyskane wyniki w obu ośrodkach przedstawiały się odpowiednio: korzystny wynik patologiczny (rak ograniczony do narządu, ujemne marginesy chirurgiczne) 21% i 41%, prognozowane pięcio- i dziesięcioletnie przeżycie wolne od wznowy biochemicznej dla całej grupy wynosiło 40% i 27% oraz 32% i 28%, a dla podgrupy z korzystnymi wynikami patologicznymi: 79% i 50% oraz 49% i 49%. Zdaniem autorów chorzy ci ze względu na złe rokowanie wymagają leczenia skojarzonego. Dotychczas za takie uważane było najczęściej połączenie radioterapii z hormonoterapią, a obecnie coraz częściej połączenie chirurgii z neoadjuwantową lub adjuwantową chemiohormonoterapią i chirurgii z następową radioterapią. Opcje te powinny być przedmiotem nowych kontrolowanych doświadczeń klinicznych [50].

Także chorzy z rakiem stercza w stadium zaawansowania T3a (jedno- lub obustronny naciek poza torebkę) są uważani za chorych z wysokim ryzykiem progresji i często zachęca się ich do rezygnowania z prostatektomii radykalnej na korzyść radioterapii skojarzonej z hormonoterapią. W serii 3397 chorych poddanych prostatektomii radykalnej przez jednego chirurga (P.C. Walsh) tylko 62 (1,8%) miało ten stopień zaawansowania. Po piętnastu latach u 49% z nich nie stwierdzano wznowy biochemicznej, a przeżycie zależne od nowotworu u 84%. Żaden z mężczyzn z tej grupy z czasem podwajania PSA powyżej dziewięciu miesięcy nie zmarł z powodu nowotworu. Prostatektomia radykalna w tym stopniu zaawansowania zapewnia wyleczenie 50% chorych [51].

Powszechnym powikłaniem otwartej załonowej prostatektomii radykalnej jest pooperacyjna przepuklina pachwinowa (17%), częściej prawostronna. Co ciekawe, również laparoskopowa prostatektomia radykalna może stanowić czynnik ryzyka rozwoju przepukliny pachwinowej (14%). W przeciwieństwie do tych dwóch technik operacyjnych ryzyko powstania przepukliny pachwinowej u chorych z rakiem stercza poddanych napromienianiu wynosi jedynie 1,4%. Spekuluje się, iż przyczyną może być nacięcie powięzi poprzecznej krocza i wywołany tym łańcuch zaburzeń czynnościowych mięśni i więzadeł [52].

Nietrzymanie moczu podczas orgazmu (OAI – orgasm associated incontinence) u chorych po prostatektomii radykalnej z powodu raka stercza lub po cystoprostatektomii z powodu raka pęcherza jest rzadziej opisywanym powikłaniem, chociaż dotyczy prawie 20% mężczyzn. Grupa z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center z Nowego Jorku, po przebadaniu 475 mężczyzn (u 96 stwierdzono OAI) ustaliła, że OAI jest częstsze po prostatektomii radykalnej niż po cystoprostatektomii, w pierwszych dwunastu miesiącach po zabiegu, oraz u chorych z pooperacyjnym skróceniem prącia i bólami przy orgazmie. Objaw ten łączy się z pobudzeniem układu sympatycznego, związanym z uszkodzeniem nerwów jamistych [53].

Od dawna znany jest wpływ wieku chorego i techniki oszczędzającej pęczki naczyniowo-nerwowe na zaburzenia erekcji po prostatektomii radykalnej. Urologzy z Hospital Cochin w Paryżu po raz pierwszy udowodnili na grupie 189 mężczyzn z prawidłową potencją przed operacją, że w sposób statystycznie znamieny na powrót erekcji umożliwiających penetrację wpływa różnica wieku partnerów. W grupie chorych z zachowaną potencją przeciętna różnica wieku partnerów wynosi 6,8 roku, w grupie wieku z zaburzeniami erekcji – 4,2 roku ($p < 0,001$). Sugerują iż, aby skutecznie porównywać wyniki w opracowaniach dotyczących powrotu erekcji po prostatektomii radykalnej, oprócz wieku chorego podawać różnicę lat między partnerami [54].

Ratująca radioterapia (salvage radiotherapy) w przypadku wznowy biochemicznej po prostatektomii radykalnej jest tym skuteczniejsza, im wcześniej rozpoczęta. W zbiorowej pracy z czołowych ośrodków urologicznych i radiologicznych w USA, udowodniono, że 32% sześćioletnie przeżycie wolne od wznowy biologicznej dla całej grupy chorych wzrasta do 48%, jeżeli napromienianie rozpoczęto zanim poziom PSA w surowicy po prostatektomii radykalnej przekroczył próg 0,5 ng/ml. Zasada ta dotyczy także chorych z najbardziej agresywnymi nowotworami o czasie podwojenia PSA poniżej dziesięciu miesięcy i sumą punktów w skali Gleasona 8-10 (41% sześćoletnich przeżyć wolnych od wznowy biochemicznej) [55].

Sposób leczenia raka stercza ograniczonego do narządu daleki od rutynowego postępowania przedstawili urologzy ze Stuttgartu. Od 1986 do 2004 roku u 1084 chorych na raka stercza ograniczonym do narządu wykonywali rozległą resekcję przezcewkową z zamiarem leczenia radykalnego. Resekcja obejmowała torebkę stercza aż do tkanki tłuszczowej okołosterczowej, pęcherzyki nasienne, a w razie dodatnich brzegów chirurgicznych ponowną resekcję w czasie od sześciu do dwunastu tygodni później. Dla prawidłowej oceny histologicznej przeprowadzali oni wieloetapowe usuwanie skrawków. Stosowali stały przepływ przy poziomie płynu irygującego umieszczonego 20 cm nad spojeniem tonowym i obowiązkowo wideoresekcję. 7,8% chorych wymagało transfuzji, u żadnego chorego nie było nietrzymania moczu trzeciego stopnia, u 25% odnotowali nietrzymanie moczu 1. i 2. stopnia. Pięćoletnie przeżycie wolne od wznowy biologicznej dla guzów T1-2 wynosiło 82%, dziesięćoletnie przeżycie dla guzów T1-2 i T3 wynosiło odpowiednio 85% i 78%. Nie podano niestety odsetka zaburzeń erekcji ani informacji, czy możliwe jest w tej technice zaoszczędzenie pęczków naczyniowo-nerwowych [56].

Radiolodzy z Nijmegen u ponad stu chorych przeprowadzili ankietę na temat wyboru sposobu radioterapii. Chorych in-

formowano, że mogą wybrać albo większą dawkę napromieniania, co wpływa na lepsze wyniki onkologiczne kosztem większych powikłań, lub dawkę mniejszą, po której rokowania co do przeżycia są gorsze, za to powikłania rzadsze. Zdecydowana większość chorych wybiera drugą propozycję, co świadczy, iż jakość życia jest dla nich najważniejsza. Wśród tej grupy przeważają chorzy z nowotworem niskiego ryzyka progresji (odpowiednio poinformowani), starsi, nieleczeni hormonalnie, z niskim prognozą niepokoju. Wyniki tej ankiety powinny być brane pod uwagę w trakcie planowania schematu radioterapii [57].

W M. D. Andersen Cancer Center, renomowanym ośrodku onkologicznym w Teksasie, oceniano jakość życia 625 ostatnio leczonych chorych na raka stercza, którzy odpowiedzieli na wysłaną ankietę. U chorych wykonywano prostatektomię radykalną, napromienianie w dawce 78 Gy lub brachyterapię z użyciem I 125 w dawce 145 Gy. Najlepiej trzymali moc chory po napromienianiu, najmniej objawów podrażnieniowych z układu pokarmowego i moczowego zgłaszali chorzy po prostatektomii radykalnej. Zaburzenia strefy seksualnej zgłaszali chorzy po każdej z terapii, ale – co pozostaje w sprzeczności z ogólnie przyjętą opinią – najczęściej chorzy po brachyterapii [58].

U chorych na raka stercza w stopniu powyżej 7 w skali Gleasona oraz w wysokim stadium zaawansowania, bez względu na sposób leczenia, może dochodzić do progresji mimo niskiego poziomu PSA. Dzieje się tak szczególnie często przy nietypowych postaciach histologicznych nowotworu (rak drobnokomórkowy, rak wywodzący się z przewodów gruczołów stercza) i wysokim pierwotnym stadium zaawansowania. U tych chorych istnieje bowiem większa szansa na rozwinięcie się klonów komórkowych charakteryzujących się wysoką agresywnością i brakiem produkcji PSA (co nie zdarza się nigdy w przypadku nowotworów T1c ze stopniem zróżnicowania 5 lub 6 w skali Gleasona). Dlatego w monitorowaniu tych chorych oprócz oznaczania PSA powinno się stosować znacznie częściej badania obrazowe [59].

415 mężczyzn po prostatektomii radykalnej i 170 po radioterapii bez przerzutów w scyntygrafii kośćca, ze wznową biologiczną po leczeniu, zostało poddanych leczeniu hormonalnemu. Czas, po którym hormonoterapia doprowadzała do osiągnięcia nieoznaczalnego poziomu PSA (uPSA – undetected PSA), wynosił od 2,8 do 7,8 miesiąca. Mimo osiągnięcia uPSA we krwi, ryzyko śmierci z powodu raka stercza jest tym wyższe, im czas dochodzenia do uPSA jest dłuższy, zwłaszcza u chorych z nowotworem w stopniu 8-10 w skali Gleasona i niskim czasem podwojenia PSA przed rozpoczęciem hormonoterapii. Grupa tych chorych w momencie osiągnięcia uPSA powinna być kwalifikowana do randomizowanych badań klinicznych w celu podjęcia natychmiastowej lub odroczonej chemioterapii [60].

A.V. d'Amico w artykule redakcyjnym „Journal Clinical of Oncology” pod koniec 2006 roku przypomina, iż u chorych na raka stercza wysokiego ryzyka (PSA > 10 ng/ml, suma Gleasona 7-10), leczonych napromienianiem 6-36, miesięczna następową hormonoterapia jest w USA leczeniem standardowym, gdyż wydłuża czas do wznowy biologicznej i czas przeżycia ogólnego oraz zależnego od nowotworu. Jednocześnie wiadomo, że hormonoterapia, zwłaszcza u ludzi starszych, zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy i zawału serca oraz znacznie obniża jakość życia. Konieczne są dodatkowe badania kliniczne, które odpowiedzą, czy skrócenie hormonoterapii do na przykład sześciu lub dziewięciu miesięcy nie wpłynie ujemnie na wyniki onkologiczne (na to pytanie ma odpowiedzieć prowadzone aktualnie badanie EORTC nr

22961). Zauważono, że chorzy, którzy po przerwaniu hormonoterapii szybko normalizują poziom testosteronu we krwi, żyją dłużej, gdyż mniej jest zgonów w tej grupie z przyczyn pozanowotworowych (all-cause mortality). Wiadomo, że poziom tej szybciej wraca do normy u ludzi młodych (u osób po 70. roku życia sześciomiesięczna terapia hormonalna obniża poziom testosteronu na osiemnaście miesięcy). Być może więc czas stosowania hormonoterapii powinien być dostosowany do wieku, dłuższy u ludzi młodych, a znacznie krótszy u starszych, gdyż normalizacja poziomu testosteronu u tych ostatnich następuje wolniej [61].

Przypuszczenia te znalazły potwierdzenie w tym roku. Opracowano statystycznie wyniki trzech randomizowanych badań klinicznych, z łączną liczbą 311 chorych z rakiem stercza wysokiego ryzyka lub miejscowo zaawansowanym bez przerzutów do węzłów chłonnych, u których hormonoterapia stosowana była 6 lub 36 miesięcy w połączeniu z napromienianiem. U osób po 70. roku życia, u których stosowano hormonoterapię przez 36 miesięcy, nie stwierdzono przedłużenia przeżycia w stosunku do tych, u których hormonoterapia trwała 6 miesięcy [62].

Jak wspomniano powyżej łączenie radioterapii i hormonoterapii jest korzystne w leczeniu chorych z rakiem stercza wysokiego ryzyka. Zespół kierowany przez d'Amico sprawdzał skuteczność leczenia skojarzonego u chorych, u których w roku poprzedzającym leczenie obserwowano gwałtowną szybkość narastania PSA większą od 2 ng/ml/rok. 150 mężczyzn leczonych było wyłącznie radioterapią, 91 radioterapią połączonej z sześciomiesięczną hormonoterapią. Mimo gorszych czynników ryzyka w grupie leczenia skojarzonego (dotyczących szybkości narastania PSA, stopnia i stadium zaawansowania), leczenie skojarzone było związane z dłuższym prognozowanym czasem do wznowy biologicznej, śmiertelności ogólnej i zależnej od nowotworu. Jest to kolejna grupa chorych z rakiem stercza, grupa o szczególnie złym rokowaniu, w której odnotowuje się korzyści związane z terapią skojarzoną [63].

Jednakże chorzy kwalifikowani do wstępnej hormonoterapii z następową radioterapią muszą być uprzedzeni, że leczenie takie, prócz innych znanych powikłań, doprowadza także do skrócenia długości prącia. W Turcji przeprowadzono pomiary długości prącia u 47 mężczyzn przed rozpoczęciem i 18 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, stwierdzając przeciętne skrócenie prącia z 14,2 cm do 8,6 cm [64].

U chorych w starszym wieku, u których leczenie radykalne raka stercza doprowadziło do wyleczenia (utrzymujący się niski poziom PSA) często rozwija się zespół niedoboru testosteronu (hypogonadyzm) z wszystkimi jego ujemnymi następstwami. Zastępcza terapia testosteronem (TRT – testosterone replacement therapy), stosowana była rzadko z powodu obawy przed wznową nowotworu. Onkolodzy z Teksasu u 31 chorych po brachyterapii (średnio przed 4,5 laty) z przeciętnym poziomem testosteronu we krwi równym 188 ng/dL i klinicznymi objawami hypogonadyzmu włączyli TRT. Mimo iż średni poziom testosteronu po leczeniu wyniósł 498 ng/dL, to tylko u jednego chorego po dwuletnim średnim czasie leczenia obserwowano przejściowy wzrost PSA, a u żadnego chorego nie stwierdzono wznowy ani progresji nowotworu. TRT po brachyterapii u chorych z klinicznymi objawami hypogonadyzmu powinna być stosowana znacznie częściej [65].

Jednym ze szczególnie uciążliwych i trudnych w leczeniu powikłań radioterapii u chorych na raka stercza jest zapalenie odbytnicy, objawiające się parciem na stolec i krwawieniami. U 27

takich chorych, opornych na wcześniejsze leczenie endoskopowe i farmakologiczne, zastosowano leczenie w komorze hiperbarycznej w 100% atmosferze tlenu. Po 36 zabiegach trwających po 90 minut uzyskano zatrzymanie krwawienia u 48% chorych, a zmniejszenie ich nasilenia u dalszych 28%, ustąpienie bólów u 50% oraz wygojenie owrzodzeń odbytnicy u 21%. Uprzednio donoszono o równie korzystnym działaniu komory hiperbarycznej u chorych z popromiennym zapaleniem pęcherza [66].

Estrogeny mogą być czasami skuteczne u chorych, u których po kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej doszło do rozwoju hormonooporności. Dietylostilbestrol, ze względu na częste powikłania naczyniowo-sercowe, których był przyczyną, został wycofany ze sprzedaży. W USA oceniono skuteczność działania Premarinu (leku z grupy estrogenów sprzężonych) w leczeniu chorych z hormonoopornym rakiem stercza. Podawany w dawce 3 x 1,25 mg u 25% chorych obniżał poziom PSA o ponad 50%, a u 1/3 chorych stabilizował chorobę na trzy miesiące. Jeżeli stosowanie leku połączyć z warfaryną 1 mg dziennie, liczba epizodów tromboembolitycznych spada do 6,25%. Kuracja Premarinem jest godną rozważenia opcją leczenia chorych na hormonoopornego raka stercza [67].

Powikłaniem terapii hormonalnej u chorych na raka stercza są między innymi bóle i przerost piersi. Ustępują one samoistnie u 64% chorych przyjmujących antyandrogen bicalutamid (Casodex) do 6 miesięcy, ale już tylko u 29%, jeżeli lek przyjmowany był powyżej 18 miesięcy. Podawanie tamoksyfenu w dawce 20 mg/dzień zapobiega temu powikłaniu u 30-50% chorych (podobnie jak napromienianie piersi) leczonych bicalutamidem, bez konieczności jego odstawiania. Nieznany jest czas, po jakim można by przerwać podawanie tamoksyfenu [68].

Z powodu braku narządów wzrasta systematycznie wiek dawców w stanie śmierci mózgowej, od których pobierane są narządy do przeszczepów. We Francji w 2005 roku 39% dawców przekroczyło 55. rok życia. Ponieważ ustawodawstwo nakazuje poszukiwanie choroby nowotworowej u dawcy, a wiek 55 lat jest wyższy od prognozy, po którym we Francji zaleca się poszukiwanie raka stercza przez oznaczenie poziomu PSA i badanie *per rectum*, w kilku klinikach francuskich rozpoczęto oznaczać PSA u potencjalnych dawców, którzy przekroczyli 55. rok życia. Nie stwierdzono korelacji między wiekiem dawcy, poziomem PSA, a czasem utrzymywania cewnika. Autorzy konkludują, iż ryzyko ewentualnego rozwoju raka stercza u biorcy po przeszczepie narządu od dawcy z podwyższonym PSA powyżej 4,0 ng/ml jest obecnie nieznane, ale prawdopodobnie żadne, natomiast przeciwwskazaniem do pobrania narządów powinien być rak stercza rozpoznany klinicznie badaniem *per rectum* [69].

Piśmiennictwo / References

1. Black PC, Brown GA, Dinney CP: *Molecular markers of urothelial cancer and their use in the monitoring of superficial urothelial cancer*. J Clin Oncol 2006, 24, 5528-35.
2. Adam R.: *Cyclooxygenase-2 in transitional cell carcinoma – a legitimate target?* J Urol 200 177,818-819.
3. McKiernan JM, Masson P, Murphy AM et al: *Phase I trial of intravesical Docetaxel in the management of superficial bladder cancer refractory to standard intravesical therapy*. J Clin Oncol 2006, 24, 3075-3080.
4. Lebreth Th, Watson RWG, Molin V et al: *HSP90 expression, a new predictor factor for BCG response in stage Ta-T1 grade 3 bladder tumours*. Eur Urol 2007, 51, 161-167.

5. Harland SJ, Kynaston H, Grigor K et al: *A randomised trial of radical radiotherapy for the management of pT1G3 NXM0 transitional cell carcinoma of the bladder.* J Urol 2007, 178, 807-813.
6. Shariat SF, Ashfaq R, Karakiewicz PI et al: *Survivin expression is associated with bladder cancer presence, stage, progression, and mortality.* Cancer 2007, 109, 1106-1113.
7. Zhao J, He D, He H et al: *Primary application study in early diagnosis of bladder cancer by survivin molecular beacons.* Urology, 2007, 70, 60-64.
8. Sternberg C: *Muscle invasive and metastatic bladder cancer.* Annals of Oncology 2006, 17, suppl 10, 23-30.
9. *International bladder cancer nomogram consortium. Postoperative nomogram predicting risk of recurrence after radical cystectomy for bladder cancer.* J Clin Oncol 2006, 24, 3967-3972.
10. Koppie TM, Vickers AJ, Vora K et al: *Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy.* Cancer 2006, 107, 2368-2374.
11. Wright JL, Porter MP, Li Chl et al: *Differences in survival among patients with urachal and nonurachal adenocarcinomas of the bladder.* Cancer 2006, 107, 721-728.
12. Galsky MD, Iasonos A, Mironov S et al: *Prospective trial of ifosfamide, paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-transitional cell carcinoma of the urothelial tract.* Urology 2007, 69, 255-259.
13. Schumacher MC, Scholz M, Weise ES et al: *Is there an indication for frozen section examination of the ureteral margins during cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder.* J Urol 2006, 176, 2409-2413.
14. Ganesh VR, Tal R, Vickers A et al: *Significance of intraoperative ureteral evaluation at radical cystectomy for urothelial cancer.* Cancer 2006, 107, 2167-2172.
15. Rades D, Walz J, Schild SE et al: *Do bladder cancer patients with metastatic spinal cord compression benefit from radiotherapy alone.* Urology 2007, 69, 1081-1085.
16. Webster WC, Lohse ChM, Tompson RH et al: *Mononuclear cell infiltration in clear-cell renal cell carcinoma independently predicts patient survival.* Cancer 2006, 107, 46-53.
17. Araki K, Igarashi T, Tobe T et al: *Serum immunosuppressive acid protein doubling time as a prognostic factor for recurrent renal carcinoma after nephrectomy.* Urology 2006, 68, 1178-1182.
18. Kouba E, Smith A, McRackan D et al: *Watchful waiting for solid renal masses, insight into the natural history and results of delayed intervention.* J Urol 2007, 177 466-470.
19. Crispen PL, Uzzo RG: *The natural history of untreated renal masses.* BJU International 2007, 99, 1203-1207.
20. Van Popel H, Joniau S: *How important are surgical margins in nephron-sparing surgery?* Eur Urol 2007, suppl 6, 533-539.
21. Kunkle DA, Crispen PL, Li T et al: *Tumor size predicts synchronous metastatic renal cell carcinoma, implications for surveillance of small renal masses.* J Urol 2007, 177, 1692-1697.
22. Toyoda Y, Shinohara N, Harabayashi T et al: *Survival and prognostic classification of patients with metastatic renal cell carcinoma of bone.* Eur Urol 2007, 52, 163-169.
23. Thompson RH, Frank I, Lohse ChM et al: *The impact of ischemia time during open nephron sparing surgery on solitary kidneys, a multi-institutional study.* J Urol 2007, 177, 471-476.
24. Uribe PS, Costabile RA, Peterson AC: *Progression of renal tumors after laparoscopic radiofrequency ablation.* Urology 2006, 68, 968-971.
25. Ficcaro V, Galfano A, Guille F et al: *A new staging system for locally advanced (pT3-4) renal cell carcinoma, a multicenter European study including 2000 patients.* J Urol 2007, 178, 418-424.
26. Ueno NT, Cheng YC: *The future of allogenic hematopoietic stem cell transplantation for metastatic renal cell carcinoma in the era of target-specific therapy. Bone marrow transplantation?* 2006, 38, 711-714.
27. Kayes O, Minhas S, Allen C et al: *The role of magnetic resonance imaging in the local staging of penile cancer.* Eur Urol 2007, 51, 1313-1319.
28. Lont AP, Kroon BK, Gallee MPW et al: *Pelvic lymph node dissection for penile carcinoma, extent of inguinal lymph node involvement as an indicator for pelvic lymph node involvement and survival.* J Urol 2007, 177, 947-952.
29. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A et al: *Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer.* N Engl J Med 2007, 356, 1835-1841.
30. Hagnes HS, AassN, Fossa SD et al: *Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer.* Ann Oncol 2007, 18, 241-248.
31. Leonhartsberger N, Gozzi Ch, Akkad T et al: *Organ-sparing surgery does not lead to greater antisperm antibody levels than orchidectomy.* BJU Intern 2007, 100, 371-74.
32. Morgentaler A: *Testosterone deficiency and prostate cancer, emerging recognition of an important and troubling relationship.* Eur Urol 2007, 52, 696-701.
33. Morris BJ, Wskett J, Bailist SA: *Case number and financial impact of circumcision in reducing prostate cancer.* BJU International 2007, 99, 5-6.
34. Thompson IM, Lucia MS, Redman MW et al: *Finasteride decreases the risk of prostatic intraepithelial neoplasia.* J Urol 2007, 178, 107-110.
35. Loeb S, Roehl KA, Catalona WJ et al: *Prostate specific antigen velocity threshold for predicting prostate cancer in young men.* J Urol 2007, 177, 899-902.
36. Salama G, Noiro O, Bataille V et al: *Seasonality of serum prostate-specific antigen levels, a population based study.* Eur Urol 2007, 52, 708-714.
37. Graif T, Loeb S, Kimberly A et al: *Under diagnosis and over diagnosis of prostate cancer.* J Urol 2007, 178, 88-92.
38. Al-Azab R, Toi A, Lockwood G et al: *Prostate volume is strongest predictor of cancer diagnosis at transrectal ultrasound-guided prostate biopsy with prostate-specific antigen values between 2.0 and 9.0 ng/ml.* Urology 2007, 69, 103-107.
39. Jones JS: *Saturation biopsy for detecting and characterising prostate cancer.* BJU Intern 2007, 99, 1340-1344.
40. Briganti A, Shariat SF, Chunt FK-H et al: *Differences in the rate of lymph node invasion in men with clinically localized prostate cancer might be related to the continent of origin.* BJU Intern 2007, 100, 528-532.
41. Jones JS: *Urologists, be aware of significant risk to stopping anticoagulants in patients with drug-eluting coronary stents.* BJU Intern 2007, 99, 1330-1331.
42. Celhay O, de la Taille A, Salomon L et al: *Fluctuating prostate-specific antigen levels in patients with initial negative biopsy, should we be reassured.* BJU Intern 2007, 99, 1028-1230.
43. Leman ES, Cannon GW, Trock BJ et al: *EPCA-2, A highly specific serum marker for prostate cancer.* Urology 2007, 69, 714-720.
44. Marks LS, Fradet Y, Deras IL et al: *POCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy.* Urology 2007, 69, 532-535.
45. Vis AN, Roemeling S, Kranse S: *Should we replace the Gleason score with the amount of high grade prostate cancer.* Eur Urol 2007, 51, 931-939.
46. Kupelian PA, Reddy ChA, Reuther AM et al: *Aggressiveness of familial prostate cancer.* J Clin Oncol 2006, 24, 3445-3450.
47. Speight JL, Roach III M: *Advances in the treatment of localized prostate cancer, the role of anatomic and functional imaging in men managed with radiotherapy.* J Clin Oncol 2007, 25, 987-995.
48. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA et al: *Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy, a proposal for a standardized definition.* J Clin Oncol 2006, 24, 3973-3978.
49. Shukla-Dave A, Hricak D, Kattan M.W et al: *The utility of magnetic resonance imaging and spectroscopy for predicting insignificant prostate cancer, a initial analysis.* BJU Intern 2007, 99, 786-793.

50. Bastian PJ, Gonzalgo ML, Aronson WJ et al: *Clinical and pathologic outcome after radical prostatectomy for prostate cancer patients with a preoperative Gleason sum of 8 to 10*. Cancer 2006, 107, 1265-1272.
51. Freedland SJ, Partin AW, Humphreys EB et al: *Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease*. Cancer 2007, 109, 1273-1278.
52. Abe T, Shinohara N, Harabayashi T et al: *Postoperative inguinal hernia after radical prostatectomy for prostate cancer*. Urology 2007, 69, 326-329.
53. Choi JM, Nelson CJ, Stasi J et al: *Orgasm associated incontinence (Climacturia) following radical pelvic surgery, rates of occurrence and predictors*. J Urol 2007, 177, 2223-2226.
54. Descazeaud A, Debre B, Flam TA: *Age difference between patient and partner is a predictive factor of potency rate following radical prostatectomy*. J Urol 2006, 176, 2594-2598.
55. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW et al: *Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy*. J Clin Oncol 2007, 25, 2035-2041.
56. Reuter MA, Epple W, Ungemach G et al: *Transurethral resection for prostate cancer (TURPC), a radical procedure. Experience with 1084 cases*. Urology, Suppl 5A, 2006, 68, 24-25.
57. Van Tol-Geerdink JJ, Stalmeier PLM, van Lin ENJT et al: *Do patients with localized prostate cancer treatment really want more aggressive treatment*. J Clin Oncol 2006, 24, 4581-4586.
58. Frank SJ, Pisters LL, Davis J et al: *An assessment of quality of life following radical prostatectomy, high dose external beam radiation therapy and brachytherapy Iodine implantation as monotherapies for localized prostate cancer*. J Urol 2007, 177, 2151-2156.
59. Leibovici D, Spiess PhE, Agarwal PK et al: *Prostate Cancer progression in the presence of undetectable or low serum prostate-specific antigen level*. Cancer 2007, 109, 198-204.
60. D'Amico AV, McLeod DG, Carroll PR et al: *Time to undetectable prostate-specific antigen (PSA) after androgen suppression therapy for postoperative or postradiation PSA recurrence and prostate cancer-specific mortality*. Cancer 2007, 109, 1290-1295.
61. D'Amico AV: *Toward the optimal use of androgen suppression therapy in radiotherapeutic management of prostate cancer*. J Clin Oncol 2007, 25, 8-9.
62. D'Amico AV, Denham JW, Bolla M et al: *Short versus long-term androgen suppression plus external beam radiation therapy and survival in men of advanced age with node-negative high-risk adenocarcinoma of the prostate*. Cancer 2007, 109, 2004-2010.
63. D'Amico AV, Loffredo M, Renshaw AA et al: *Six-month androgen suppression plus radiation therapy compared with radiation therapy alone for men with prostate cancer and a rapidly increasing pretreatment prostate-specific antigen level*. J Clin Oncol 2006, 24, 4190-4195.
64. Haliloglu A, Baltaci S, Yaman O: *Penile length changes in men treated with androgen suppression plus radiation therapy for local or locally advanced prostate cancer*. J Urol 2007, 177, 128-130.
65. Sarosdy MF: *Testosterone replacement therapy for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy*. Cancer 2007, 109, 536-541.
66. Dall'Rea MA, Hampson MB, Hsi RA et al: *Hyperbaric oxygen therapy for radiation induced proctopathy in men treated for prostate cancer*. J Urol 2006, 176, 87-90.
67. Pomerantz M, Manola J, Taplin M-E et al: *Phase II study of low dose and high dose conjugated estrogen for androgen independent prostate cancer*. J Urol 2007, 177, 2146-2150.
68. Harris JP, Dawkins GPC: *The role of tamoxifen in reducing bicalutamide-induced gynecomastia and breast pain*. BJU Intern 2006, 97, 243-244.
69. Salomon L, Feuillu B, Petit J et al: *Evaluation du taux de PSA seriques des sujets en etat de mortr encephalique de plus de 50 ans avant prelevement d'organes, risque de transmission du cancer de prostate et don d'organes. Enquette de transplantation et de cancerologie de l'Association Francaise d'Urologie*. Prog Urol 2007, 17, 828-831.

Adres do korespondencji / Correspondence

Andrzej Borkowski
 Klinika Urologii AM
 ul. Lindleya 4
 02-005 Warszawa
 tel. (022) 502 17 23
 urolwa@warman.com.pl

cewka moczowa	37
▶ nietrzymanie moczu u mężczyzn ▶ podwieszenie cewki ▶ taśma	
górne drogi moczowe	69
▶ moczowód ▶ guz włóknisto-nabłonkowy ▶ leczenie	
martwica Fourniera	40
▶ leczenie	
nerka	55, 61, 66
▶ rak nerki ▶ bcl-2 ▶ PCNA ▶ rokowanie ▶ immunohistochemia	
▶ urazy ▶ leczenie operacyjne ▶ dzieci	
▶ wtórny guz nerki ▶ rak odbytnicy	
pęcherz moczowy	15, 24, 28, 72
▶ moczowód ▶ odpływ pęcherzowo-moczowodowy ▶ przeszkoda podpęcherzowa ▶ zaburzenia mikcji	
▶ rak pęcherza moczowego ▶ test NMP22 [®] BladderChek [®] ▶ markery nowotworu	
▶ cytologia moczu	
▶ naciekający rak pęcherza moczowego ▶ biopsja tru-cut ▶ stopień zaawansowania	
▶ endometrioza ▶ laparoscopia	
prącie	5, 10
▶ zaburzenia erekcji ▶ andropauza ▶ diagnostyka ▶ leczenie	
▶ liszaj twardzinowy ▶ stulejka ▶ obrzezanie ▶ diagnostyka ▶ leczenie	
priapizm	75
▶ urazy prącia ▶ przetoka tetniczo-jamista ▶ embolizacja	
stercz	19, 45, 48
▶ testosteron ▶ rak stercza	
▶ łagodny rozrost stercza ▶ leczenie chirurgiczne ▶ powikłania pooperacyjne	
▶ gruczolak stercza ▶ leczenie operacyjne ▶ adenomektomia ▶ laparoscopia	

- Fournier Gangrene 40
▶ treatment
- kidney 55, 61, 66
▶ renal cell carcinoma ▶ bcl-2 ▶ PCNA ▶ prognosis ▶ immunohistochemistry
▶ injuries ▶ surgery ▶ children
▶ distant renal metastasis ▶ rectal cancer
- penis 5, 10
▶ erectile dysfunction ▶ andropause ▶ diagnostics ▶ treatment
▶ lichen sclerosus ▶ phimosis ▶ circumcision ▶ diagnostics ▶ treatment
- priapism 75
▶ trauma ▶ arteriocavernous fistula ▶ embolization
- prostate 19, 45, 48
▶ testosterone ▶ prostate cancer
▶ benign prostatic hyperplasia ▶ surgical therapy ▶ postoperative complications
▶ prostatic adenoma ▶ surgical treatment ▶ prostatectomy ▶ laparoscopy
- upper urinary tract 69
▶ ureter ▶ fibroepithelial tumor ▶ treatment
- urethra 37
▶ male urethra ▶ male incontinence ▶ urethrosuspensio ▶ sling
- urinary bladder 15, 24, 28, 72
▶ ureter ▶ vesico-ureteral reflux ▶ subvesical obstruction ▶ voiding disturbances
▶ bladder cancer ▶ NMP22[®] BladderChek[®] Test ▶ tumour markers ▶ urine
cytology
▶ invasive bladder cancer ▶ tru-cut biopsy ▶ staging
▶ endometriosis ▶ laparoscopy

A			
	Artur A. Antoniewicz	28	
	Harm C. Arentsen	24	
B			
	Małgorzata Baka-Ostrowska	15	
	Anna Bąkiewicz	55	
	Monika Bonczyk	19	
	Andrzej Borkowski	77	
	Tomasz Borkowski	77	
	Andrzej Borówka	28	
	Siebe D. Bos	24	
C			
	Marcin Chłabicz	5	
	Piotr Chłosta	28	
D			
	Barbara Darewicz	5	
	Jakub Dobruch	28	
	Tomasz Drewniak	66	
	Sławomir Dutkiewicz	45	
	Tomasz Dzik	28	
F			
	Jimmy G. Fernandes	24	
	Marek Fiutowski	69	
	Maciej Fortuna	45	
G			
	Marcin Gałęski	48	
	Adam Gołąb	48, 72	
H			
	Ryszard Herbeć	69	
J			
	Jacek Jastrzębski	69	
K			
	Agata Kaliszczak	72	
	Włodzimierz Klima	66	
	Anna Kołodziej	19	
	Janusz Kopczyński	28	
	Kazimierz Krajka	10	
	Jacek Kudelski	5	
L			
	Sigrun Langbein	24	
	Artur Lemiński	72	
M			
	Dominika Makota	19	
	Eugeniusz Malczyk	5	
	Marcin Matuszewski	10	
	Igor Michajłowski	10	
	Jerzy Michajłowski	10	
	Magdalena Mikulska-Jovanović	37	
	Stefan C. Müller	75	
	Radosław Mycek	61	
	Yulyan Mytsyk	40	
P			
	Rob C.M. Pelger	24	
	Frank G.E. Perabo	75	
	Piotr Petrasz	72	
R			
	Theo M. De Reijke	24	
	Jean J.M.C.H. de la Rosette	24	
S			
	Hans Schild	75	
	Iryna Shatynska	40	
	Alexander Shuliak	40	
	Andrzej Sikorski	48, 72	
	Marta Skrodzka	5	
	Marcin Słojewski	48, 72	
	Michał Sobjanek	10	
	Jerzy Sokołowski	69	
	Stanisław Sporny	55	
	Alexander Stroy	40	
	Janusz Sulisławski	61	
	Tomasz Szopiński	28	
T			
	Rostyslav Telefanko	40	
U			
	Wiesław Urbanowicz	61	
W			
	Kai Wilhelm	75	
	Wacław Wilk	66	
	Wojciech Witkiewicz	69	
	Adam Włodarkiewicz	10	
	Michał Wolnicki	61	
	Zbigniew Wolski	37	
	Marek Wyczółkowski	66	
	Iwona Wypychowska	55	
Z			
	Romuald Zdrojowy	19	

„Urologia Polska” (The Polish Journal of Urology) jest oficjalnym, recenzowanym kwartalnikiem naukowym Polskiego Towarzystwa Urologicznego. Czasopismo jest forum umożliwiającym przedstawienie wyników oryginalnych badań klinicznych i doświadczalnych w dziedzinie urologii i jej podspecjalności oraz poglądów urologów polskich i zagranicznych.

Zgłoszenie pracy do druku w „Urologii Polskiej” jest jednoznaczne z wyrażeniem przez Autora (Autorów) zgody na jej publikację oraz przekazaniem przez nich prawa własności pracy Biuru Wydawniczemu PTU. Prace zakwalifikowane do druku stają się wyłączną własnością Biura Wydawniczego PTU i nie można ich publikować w całości lub w części w innych czasopismach lub mediach cyfrowych bez pisemnej zgody Biura.

1. „Urologia Polska” przyjmuje do druku:

- oryginalne prace kliniczne i doświadczalne
- krótkie doniesienia kliniczne
- prace poglądowe
- komentarze i listy do redakcji.

Prace poglądowe i oryginalne mogą być napisane w języku polskim lub angielskim.

2. Prace wraz z podpisami pod tabelami, rycinami i piśmiennictwem należy przysłać pocztą elektroniczną (tekst w formacie programu Word, ryciny w formacie JPEG lub TIFF, najlepiej z rozdzielczością powyżej 200 dpi) na adres: augustyn@ptu.net.pl.

3. Maksymalna objętość prac (nie licząc: streszczeń, tabel, rycin, zdjęć, piśmiennictwa):

- oryginalnych prac klinicznych i doświadczalnych – do 3000 słów i do 30 pozycji piśmiennictwa
- krótkich doniesień klinicznych – do 1500 słów i do 10 pozycji piśmiennictwa
- listów do redakcji, komentarzy – do 1000 słów
- prac poglądowych – do 4000 słów i do 50 pozycji piśmiennictwa.

4. Deklaracja bioetyczności badań i sprzeczności interesów

Autorzy oryginalnych prac wysłanych do druku powinni posiadać zgodę miejscowej komisji etyki do przeprowadzania badań, którym są poddani ludzie lub zwierzęta zgodnie z postanowieniami Konferencji w Helsinkach. Autorzy są również zobowiązani podać ich finansowe powiązania włącznie z potencjalnie istniejącą sprzecznością interesów. Jeżeli zobowiązania powyższe nie są zadeklarowane, Redakcja zamieści informację: „sprzeczność interesów nie została zadeklarowana”.

5. Zasady konstrukcji pracy:

- pierwsza strona.

Tytuł, imiona (w pełnym brzmieniu) i nazwiska Autorów, nazwa instytucji – kliniki, oddziału lub zakładu, w której (w których) praca powstała oraz nazwiska kierownika (kierowników) tej (tych) instytucji.

Autor/Autorzy zamieszczają propozycję kategorii druku pracy (kliniczna, poglądowa itp.).

- słowa kluczowe.

3-6 słów kluczowych w języku polskim i angielskim umieszczonych na pierwszej stronie.

- streszczenie pracy.

Streszczenie dla prac poglądowych i oryginalnych – o objętości od 200 do 250 słów powinno być sformułowane w języku polskim i angielskim. Musi się składać z: wstępu i celu pracy, materiału i metody, wyników i podsumowania dla krótkich doniesień klinicznych – streszczenie od 50 do 100 słów, zawierające istotne elementy pracy.

- tekst pracy.

Dla oryginalnych prac klinicznych i doświadczalnych musi być podzieleny na: wprowadzenie, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski lub podsumowanie.

- podziękowania wg uznania Autorów.

Dla instytucji, kolegów, informacje o grantach finansowych i innych powiązaniach ekonomicznych z firmami farmaceutycznymi lub instytucjami.

- piśmiennictwo.

Spis piśmiennictwa cytowany w tekście pracy według systemu Vancouver, przygotowany na oddzielnej stronie. Zawiera kolejne pozycje, na które Autor powołuje się w tekście. Muszą być numerowane cyframi arabskimi i uszeregowane w kolejności ich cytowania w pracy, zawarte w nawiasach. Redakcja zaleca wyczerpujące uwzględnianie w piśmiennictwie doniesień polskich autorów. Cy-

tuowane są nazwiska wszystkich autorów, jeśli ich liczba nie przekracza sześciu lub jest mniejsza; kiedy w pracy jest siedmiu lub więcej autorów, cytowane są tylko pierwsze trzy nazwiska z zakończeniem i inni. Nazwy skrótów tytułów czasopism należy podać zgodnie z jego brzmieniem w Index Medicus (patrz również: International Committee of Medical Journal Editors: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med 1997; 336; 309-315).

Przykłady:

a. prace wydrukowane w czasopismach:

- Casella R, Bubendorf L, Sauter G, Moch H, Michatsch MJ, Gasser TC: Focal neuroendocrine differentiation lacks prognostic significance in prostate core needle biopsies. J Urol 1998; 160; 406-410.
- Różański W, Sypniewski S, Górkiewicz Z, Miękoś E, Paryczak T: Badanie białka zawartego w macierzy organicznej kamieni moczowych. Urol Pol 1999; 52; 393-402.

b. rozdziały w książkach:

- Parren PWHI, Burton DR: Antibodies against HIV-1 from phage display libraries: Mapping of an immune response and progress towards antiviral immunotherapy; in Capra JD (ed): Antibody Engineering. Chem Immunol. Basel, Karger, 1997, vol 65, pp 18-56.
- Kokot F: Fizjologia nerek; w Zieliński J, Leńko J (red): Urologia, Warszawa, PZWL, 1992, t 1, str 9-20.
- tabele i ryciny.

Tabele numerowane cyframi arabskimi w kolejności umieszczenia w tekście, na osobnych plikach (jedna tabela na jednej stronie – z opisem tabeli). Ryciny i ilustracje numerowane również cyframi arabskimi według kolejności cytowania i umieszczenia w tekście pracy. Opisy rycin czy zdjęć należy umieścić w osobnym pliku. Wszelkie podpisy i nagłówki należy podawać w wersji polskiej i angielskiej. Istnieje możliwość wydrukowania ilustracji kolorowych po pokryciu części kosztów przez Autora.

Do każdej pracy należy dołączyć oświadczenie:

Oświadczamy, że praca pt.:... nie była dotąd publikowana ani też nie została złożona do druku w innym czasopiśmie. Adres Autora (pocztowy i poczty elektronicznej) i numer telefonu.

6. Prace habilitacyjne i doktorskie mogą być opublikowane także w postaci suplementu. Część kosztu druku pokrywa Autor.

7. W przypadku, gdy Autor zamieszcza w swojej pracy ryciny i tabele pochodzące z innych publikacji, ma obowiązek uzyskania pisemnej zgody na ich przedruk w „Urologii Polskiej”.

8. Prace publikowane lub złożone wcześniej do publikacji w czasopiśmie zagranicznym, mogą być zgłoszone do druku w „Urologii Polskiej”, jednak pod warunkiem uzyskania przez Autora zgody wyrażonej pisemnie przez wydawcę czasopisma, w którym tekst został złożony.

9. Zgłoszenie pracy do druku w „Urologii Polskiej” jest jednoznaczne z przekazaniem przez Autora (Autorów) prawa własności do tej pracy Biuru Wydawniczemu PTU. Prace zakwalifikowane do publikacji stają się wyłączną własnością Biura Wydawniczego PTU. Nie można ich publikować w całości lub w części w innych czasopismach (lub mediach cyfrowych) bez pisemnej zgody Biura.

10. Uwagi redakcji:

- Prace oceniane są przez dwóch Recenzentów, którzy otrzymują prace anonimowe (bez nazwisk Autorów i ośrodków). Redakcja zapoznaje Autora z uwagami recenzentów. Nazwiska recenzentów nie są ujawniane Autorom. W przypadku jednej recenzji nieakceptującej pracy do druku, Redakcja może powołać do oceny pracy trzeciego Recenzenta, którego opinia będzie wiążąca dla Redakcji.
- Opinie recenzentów przekazywane są Autorowi natychmiast po ich otrzymaniu przez Biuro Wydawnicze. Po otrzymaniu dwóch recenzji Autor poprawia pracę w uzgodnionym terminie. Jeśli Autor nie zgadza się z uwagami recenzentów, powinien sformułować swoje zastrzeżenia na piśmie, które mogą być wydrukowane w formie komentarza do recenzji.
- Autor autoryzuje tekst artykułu po jego zredagowaniu oraz po złamaniu numeru „Urologii Polskiej”.

Po złamaniu numeru wprowadzenie istotnych zmian możliwe jest jedynie na koszt Autora.

The Polish Journal of Urology (Urologia Polska) is the official, quarterly review of the Polish Association of Urology (Polskie Towarzystwo Urologiczne – PTU). The Journal provides a forum for the presentation of original clinical, experimental and other research studies in the field of urology, as well as opinions and commentaries by Polish and foreign urologists.

Authors submitting a paper or other material for publication in The Polish Journal of Urology are deemed to warrant the originality and proprietorship of the material, and to express consent to its publication. Copyright in papers or other material submitted and qualified for publication becomes the sole property of the PTU Editorial Office and may not be published in whole or part in other journals or digital media without obtaining the prior written consent of PTU, which will not be unreasonably withheld.

1. The Polish Journal of Urology considers the following texts for publication (written in Polish or English only):

- original clinical and experimental studies
- short rapid clinical communications and case reports
- review papers
- comments and letters to the Editor

The manuscripts should be sent by electronic mail to the address of the Editorial Office: augustyn@ptu.net.pl

Where it is impossible to transmit material by Internet, it can be sent by mail on a CD formatted in Microsoft Word and containing the complete text of the paper, tables, figures, with legends to tables and figures, as well as references to the address of the Editorial Office:

Biurowydawnicze Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTU)
ul. Łowicka 19, 02-574 Warszawa, Poland

tel.: (+48) 22 – 8456917, fax.: (+48) 22 – 8456910

2. The maximum size of papers (excluding abstracts, tables, figures, photographs and references) are:

- original clinical and experimental studies should not exceed 3000 words and 30 references
- short clinical communications (case reports), should not exceed 1500 words and 10 references
- comments and letters to the Editor should not exceed 1000 words
- review papers – 4000 words and 50 references

3. Ethical and conflict of interests statement

Authors of all original papers are expected to produce a permission from the local Ethics Committee to perform research work which involves people and/or animals according to the resolution from Helsinki Conference. They are also obliged to declare their financial links including potential conflict of interests. If the interests are not declared, the Editor will publish: „Conflict of interests is not declared.”

4. Manuscript structure:

Manuscripts should follow the style of the Vancouver agreement detailed in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals as presented in JAMA 1997; 277: 927-34 [www.acponline.org/journals/annals/01jan97/unifreq.htm].

- First page

title, first names (full) and surnames of the Authors, name of the institution (s)?? clinic (s), ward (s), or department (s) in which the study was conducted and the name (s) of head (s) of that/those institution (s). The Author/Authors include the proposal of publication category (clinical study, review, etc). The Editorial Board kindly requests Authors to specify the number of words contained in the main body of the paper.

- Key words according to MeSH

3-6 key words listed on the first page

- Abstract of the paper

for reviews and original study reports – 200 to 250 words. The abstract must consist of the introduction/background and aim of the study, material and methods, results and conclusions. For short clinical communications (case reports) – abstract 100 words maximum, containing all important elements of the paper.

- Full text of the paper for original clinical and experimental studies must be divided into the following parts: introduction, material and methods, results, discussion and conclusions.
- Acknowledgements at the Author's / Authors' discretion: for institutions, colleagues, information about financial grants and other economic relationships with pharmaceutical companies or

institutions

- References

The list of references cited in the text of the paper according to the Vancouver system, contained on a separate sheet. Each reference in the text of the paper should be numbered with Arabic numerals in the order of their appearance in the text, marked in the texts with the numbers in brackets. The names of all Authors should be listed, if their number does not exceed six; for citations having seven or more authors, the names of the first three should be cited, followed by et al. Abbreviated titles of the journals cited should be consistent with their forms in Index Medicus (see also: International Committee of Medical Journal Editors: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med 1997; 336: 309-315).

Examples:

- Papers published in journals:

Casella R, Bubendorf L, Sauter G, Moch H, Michatsch MJ, Gasser TC: Focal neuroendocrine differentiation lacks prognostic significance in prostate core needle biopsies. J Urol 1998; 160; 406-410

- Book chapters:

Richie JP, Steele GS. Neoplasms of the testis. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ eds, Campbell's Urology, 8th edn, Philadelphia: Saunders, 2002; Vol. IV, Chapt 81, pp. 2876-2919

- Tables, figures and illustrations:

Tables should be numbered with Arabic numerals in the order consistent with their appearance in the text, submitted on separate pages with description above the table. Figures and illustrations should also be numbered with Arabic numerals in the order of their appearance in the text. Descriptions of figures or photographs should be submitted listed on a separate sheet. Illustrations can be printed in colour providing that the Author contributes to the additional publication costs.

5. Each paper should be accompanied by the following statement:

I/we hereby declare that the paper: (title) has neither been published elsewhere, nor submitted for print in another journal. Mailing and e-mail address and telephone or fax number of the first Author's institution should be given.

6. In case of publication by the Authors of any material previously published elsewhere, they are responsible for obtaining written consent from the publisher to reprint them in The Polish Journal of Urology.

7. Papers previously published or submitted for print in another journal may be submitted for print in The Polish Journal of Urology, provided that the Author obtains a formal consent in writing from the publisher of the journal concerned.

8. Guidelines of the Editorial Board.

- Only SI system units should be used in the texts. Authors may use commonly accepted abbreviations in the texts of the papers, but the first use of an abbreviation must be preceded by an explanation.
- Papers submitted will be evaluated anonymously by two Reviewers who will not be informed of the identities of the Authors and their affiliations. The Editorial Office will forward the Reviewers' comments to the Authors by electronic mail with a request to return the revised manuscript at their earliest convenience.
- If the Authors disagree with the Reviewers' comments, they should express their objections in writing. The paper will be published together with the Authors' comments and the review.
- The Authors will receive proofs of the paper in Acrobat PDF format, which should be sent back after corrections to the Editorial Office as soon as possible. The corrections should be limited to a minimum. Substantial modifications at this stage will only be possible at the Authors' expense.
- The Authors may order reprints of their paper, which are chargeable reprints of the paper. The order, stating the number of copies required, should be enclosed with the corrected proofs sent back to the Editorial Office.

More detailed guidelines of the Editorial Board available from the Editorial Office.