

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** Romuald Zdrojowy**SEKRETARZ REDAKCJI / SECRETARY OF THE EDITORIAL OFFICE** Janusz Dembowski**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

Radziszewski, Stanisław Wroński

Diagnostyka obrazowa**/ Diagnostic Imaging**

Wiesław Jakubowski

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

Piotr Chłosta

REDAKTORZY KONSULTANCI / CONSULTING EDITORS

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. Debruyne (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 Szerbo-Trojanowska (Poland)

Zev Wajzman (USA)

Hugh Whitfield (UK)

ADRES REDAKCJI / EDITOR'S OFFICES ADDRESS**Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej**

ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

tel. (071) 733 10 10, fax (071) 733 10 09

urologiawroclaw@poczta.onet.pl

WYDAWCA / PUBLISHER**Polskie Towarzystwo Urologiczne**

ul. Łowicka 19, 02-574 Warszawa, tel. (022) 845 69 17, augustyn@ptu.net.pl

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

SKŁAD I ŁAMANIE / DTP

KonMat

PRZYGOTOWANIE DO DRUKU

Studio CTP Wema

DRUK / PRINTING

Zakłady Poligraficzne MOMAG S.A.

www.urologiapolska.pl

Koleżanki i Koledzy

Na pierwszym zebraniu nowego Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Urologicznego, które odbyło się natychmiast po zakończeniu 38. Kongresu PTU w Wiśle, powierzono mi funkcję Redaktora Naczelnego „Urologii Polskiej”. Przyjąłem ten wybór z satysfakcją, zdając sobie sprawę z ogromu prac wiążących się z tą funkcją.

Mając na uwadze mniejszy w ostatnich latach dopływ prac do „Urologii Polskiej”, a w bieżącym roku tendencja ta uległa szczególnemu nasileniu, obserwując uważnie rynek czasopism naukowych, a także fakt, iż ukazujące się od 1949 roku czasopismo właściwie nie zmieniło swojego lokalnego charakteru, zaproponowałem przeprowadzenie wielu istotnych zmian w redakcji „Urologii Polskiej”. Zmiany te zostały przedstawione 18 września tego roku na posiedzeniu Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Urologicznego w Łodzi i jednogłośnie zaakceptowane. Konieczność wprowadzenia zmian w redagowaniu „Urologii Polskiej” wynika z faktu, że jedynie czasopisma o zasięgu ponadregionalnym oraz klasyfikowane w międzynarodowych systemach indeksacji medycznych, a zwłaszcza te, które mają przyznaną punktację Impact Factor, mają szanse na zaistnienie na rynku czasopism naukowych. Pozostałe znikną lub pozostaną jedynie jako czasopisma regionalne o mniejszym znaczeniu.



W moim odczuciu „Urologia Polska” powinna być czasopismem indeksowanym o znacznym oddziaływaniu na międzynarodowe środowisko urologiczne. Posiadanie takiego czasopisma miałoby także niezwykle korzystny wpływ na pozycję Polskiego Towarzystwa Urologicznego. Jest to główny cel, dość odległy, ale możliwy do osiągnięcia w latach 2011-2012. Temu celowi będą służyły zmiany dokonywane etapowo.

Warunkiem niezbędnym do indeksowania jest wydawanie czasopisma w języku angielskim. Postanowiliśmy, że od 2009 roku wszystkie artykuły będą drukowane w języku angielskim. Od 1 stycznia 2009 roku Redakcja będzie przyjmowała jedynie prace w języku angielskim. Te zmiany będą zamieszczone w nowym regulaminie dostępnym na stronie internetowej. Prace w języku polskim będą mogły być drukowane w „Przeglądzie Urologicznym”.

Obecne wydania, jak i większość wydań archiwalnych, dostępne są na stronie internetowej w wersji pdf, co również jest warunkiem właściwego indeksowania pisma.

Przesyłanie artykułów i korespondencja związana z przyjęciem artykułu oraz recenzje będą się odbywały jedynie w formie elektronicznej, co znacznie uprości czynności redakcyjne i zgodne jest z praktyką stosowaną w Unii Europejskiej i na świecie.

Od 2009 roku ulegnie zmianie tytuł czasopisma na „The Central European Journal of Urology”. Nie pociągnie to za sobą konieczności zmiany numeru ISSN; zachowana zostanie ciągłość i tradycja „Urologii Polskiej”.

Te zmiany, terminowość wydawania, skład Rady Naukowej złożonej z najwyższych autorytetów, a także wysoki poziom naukowy czasopisma mają umożliwić umieszczenie „The Central European Journal of Urology” najpierw w bazach międzynarodowych indeksacji medycznych czasopism naukowych, uzyskanie wysokiej wewnętrznej punktacji międzybibliotecznej, a w przyszłości uzyskanie adekwatnego współczynnika wpływu (Impact Factor).

Mam nadzieję, że wiążące się z tymi decyzjami wyższe wymagania dla autorów nadsyłanych prac spotkają się ze zrozumieniem i nie tylko nie zniechęcą, lecz wręcz zachęcą do publikowania w „The Central European Journal of Urology”.

Romuald Zdrojowy

Redaktor Naczelny „Urologii Polskiej”
Prof. dr hab. med. Romuald Zdrojowy

PRACE POGLĄDOWE

- Od Wenus z Willendorfu do leptyny – historia odkrycia tej cytokiny i jej powiązanie z męskim układem rozrodczym człowieka** 272
Witold Malendowicz, Zbigniew Kwias
- Technologia poszukiwania informacji w bibliograficznej bazie danych MedLine** 277
Ihor Shadyorkin, Viktoriya Shadyorkina, Alexander Shulyak, Marian Tarchynets

UROLOGIA ONKOLOGICZNA

- Termoablacja: alternatywne rozwiązania i dylematy związane z postępowaniem w przypadkach nowotworów nerek** 282
Marek Salagierski, Maciej Salagierski, Waldemar Różański, Anna Salagierska-Barwińska

ENDOUROLOGIA

- Laparoskopowa adrenalectomia – ocena bezpieczeństwa operacji na podstawie doświadczeń jednego ośrodka** 288
Tomasz Szydełko, Monika Bonczyk, Jarosław Kasprzak, Wojciech Apoznański, Tadeusz Niezgoda, Janusz Dembowski, Anna Kołodziej, Romuald Zdrojowy
- Leczenie chorych na łagodny rozrost stercza (BPH) fotoselektywną waporyzacją stercza PVP laserem GreenLight KTP – doświadczenia własne** 292
Adam Kwinta, Robert Walkiewicz
- Utrata krwi po przezcewkowej elektroresekcji gruczołu krokowego w zależności od zastosowanego uprzednio leczenia zachowawczego łagodnego rozrostu stercza** 297
Roland Dadej

UROGINEKOLOGIA

- Przetoki pęcherzowo-pochwowe – retrospektywna ocena wyników leczenia operacyjnego w latach 1991-2006 w materiale własnym** 301
Teresa Gawlik-Jakubczak, Kazimierz Krajka

UROLOGIA DZIECIĘCA

- Zastosowanie toksyny botulinowej typu A (BTx A) u dzieci z nadaktywnym i/lub spastycznym wypieraczem – doniesienie wstępne** 307
Janusz Sulisławski, Wiesław Urbanowicz

NEUROUROLOGIA

- Charakterystyka solifenacyny i fesoterodyny w aspekcie ich efektywności klinicznej, tolerancji i bezpieczeństwa stosowania w leczeniu chorych z nadaktywnością pęcherza moczowego** 313
Andrzej Wróbel, Tomasz Rechberger, Paweł Kieres

NAUKI PODSTAWOWE

- Anatomia układu chłonnego narządów moczowo-płciowych** 318
Roman Sosnowski, Rafał Zdun, Tomasz Demkow
- Poczucie koherencji a poziom wsparcia u osób z rozpoznaniem przewlekłej niewydolności nerek leczonych hemodializą** 326
Krzyszyna Kurowska, Magdalena Bukowska
- Rzadki przypadek guza gruczołu krokowego o niepewnym potencjale złośliwości – STUMP (Stromal Tumor of Uncertain Malignant Potential)** 331
Andrzej Wrona, Paweł Płaza, Kamil Muc, Krzysztof Bar

PRACE KAZUISTYCZNE

- Rzadki przypadek samoistnego pęknięcia obu nerek w przebiegu zwłóknienia pozaotrzewnowego (choroby Ormonda)** 334
Radosław Starownik, Krzysztof Bar, Anna Bednarek-Skublewska, Waldemar Białek, Jacek Kiś, Dariusz Borowiec, Waldemar Lasota
- Skrzyżowana ektopia nerki** 338
Marcin Gałęski, Marcin Stojewski, Andrzej Sikorski
- Leczenie chorych na raka nerki w 2008 roku** 341
Janusz Dembowski, Michał Wróbel

REVIEW ARTICLES

- From Venus of Willendorf to leptin – history of discovery of that cytokine and its relation with human male reproductive system** 272
Witold Malendowicz, Zbigniew Kwias
- Technology of searching information in the bibliographic database MedLine** 277
Ihor Shadyorkin, Viktoriya Shadyorkina, Alexander Shulyak, Marian Tarchynets

UROLOGICAL ONCOLOGY

- Radiofrequency ablation: An option and a dilemma in kidney tumours management** 282
Marek Salagierski, Maciej Salagierski, Waldemar Różański, Anna Salagierska-Barwińska

ENDOUROLOGY

- Laparoscopic adrenalectomy – safety assessment based on single center experience** 288
Tomasz Szydełko, Monika Bonczyk, Jarosław Kasprzak, Wojciech Apoznański, Tadeusz Niezgoda, Janusz Dembowski, Anna Kołodziej, Romuald Zdrojowy
- Initial experience with the Green Light photoselective vaporization of the prostate (PVP) in patients with BPH** 292
Adam Kwinta, Robert Walkiewicz
- Blood loss after transurethral resection of the prostate following different methods of conservative therapies** 297
Roland Dadej

UROGYNAECOLOGY

- Vesicovaginal fistulas – retrospective analysis of own surgical experience from 1991 to 2006** 301
Teresa Gawlik-Jakubczak, Kazimierz Krajka

PAEDIATRIC UROLOGY

- Botulinum toxin application in children with overactive and/or spastic detrusor – preliminary report** . . . 307
Janusz Sulistawski, Wiesław Urbanowicz

NEUROUROLOGY

- The characteristic of solifenacin and fesoterodine with regard to their clinical efficacy, tolerability and safety in the treatment of overactive bladder** 313
Andrzej Wróbel, Tomasz Rechberger, Paweł Kieres

BASIC SCIENCE

- Lymphatic system of genito-urinary tract** 318
Roman Sosnowski, Rafał Zdun, Tomasz Demkow
- Sense of coherence and social support in patients with a chronic kidney disease, undergoing hemodialysis** 326
Krzyszyna Kurowska, Magdalena Bukowska
- The rare case of prostatic stromal tumor of uncertain malignant potential (STUMP)** 331
Andrzej Wrona, Paweł Płaza, Kamil Muc, Krzysztof Bar

CASE REPORTS

- Rare case of both kidneys spontaneous rupture in patient with retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease)** 334
Radosław Starownik, Krzysztof Bar, Anna Bednarek-Skubiewska, Waldemar Białek, Jacek Kiś, Dariusz Borowiec, Waldemar Lasota
- Crossed ectopic kidney** 338
Marcin Gałęski, Marcin Słojewski, Andrzej Sikorski
- Treatment of renal cell carcinoma in the year 2008** 341
Janusz Dembowski, Michał Wróbel

Od Wenus z Willendorfu do leptyny – historia odkrycia tej cytokiny i jej powiązanie z męskim układem rozrodczym człowieka

From Venus of Willendorf to leptin – history of discovery of that cytokine and its relation with human male reproductive system

Witold Malendowicz, Zbigniew Kwias

Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Słowa kluczowe/key words

stercz ▶ otyłość ▶ leptyna
prostate ▶ obesity ▶ leptin

Streszczenie

Od początku rodzaju ludzkiego otyłość towarzyszyła naszemu gatunkowi. Fascynowała ona wszystkie pokolenia. Otyłe osoby często przedstawiano w dziełach sztuki, a także opisywano jako przypadki medyczne. Postęp nauk biomedycznych pozwolił na identyfikację w końcu XX wieku różnych czynników odpowiedzialnych za homeostazę energetyczną organizmu. Wcześniej odkryto dwie mutacje genów *ob/ob* i *db/db*, które towarzyszyły otyłości. Kolejne eksperymenty z myszami parabiotycznymi udowodniły obecność we krwi czynnika (lub czynników) regulujących otyłość. W roku 1994 zidentyfikowano ten czynnik i nazwano go leptyną. Wydzielany głównie przez tkankę tłuszczową białą polipeptyd ten stanowi cząsteczkę sygnałną łączącą tkankę tłuszczową z podwzgórzem. Główną rolą leptyny jest obniżanie poboru pokarmu i zwiększanie wydatkowania energii. Leptyna bierze również udział w regulacji wielu innych systemów i narządów organizmu. Niniejszy artykuł przedstawia najważniejsze fakty dotyczące działania leptyny na system reprodukcyjny mężczyzny.

Summary

From the beginning of the human species, obesity was accompanied by us. Obesity fascinated all people generations, obese persons were illustrated in the art, and frequently reported as a medical cases. At the end of XX century progress in biomedicine allowed to recognize numerous factors involved in control of energy homeostasis. Earlier two recessive mutations *ob/ob* and *db/db* associated with massive obesity, were discovered in years 1950-1960. Subsequent experiments with parabiotic mice demonstrated the presence of blood – borne factor(s) involved in control of obesity. In 1994 that factor was identified and named leptin (from Greek leptos). Secreted primarily by the white adipose tissue, this peptide hormone appeared to be a molecule linking body fat mass with the hypothalamus. The primary function of leptin is to decrease caloric intake and increase energy expenditure. Moreover, leptin is involved in regulating numerous biological systems and organs. This review presents the most important facts on leptin action within the human male reproductive system.

Otyłość – aspekt historyczny

W czasach prahistorycznych otyłość była rzadko spotykaną cechą, świadcząca o dobrym odżywieniu i płodności. Przyjmuje się, że w paleolicie otyła kobieta była ideałem kobiety. Najśłynniejszym przedstawieniem tego wyobrażenia jest figurka Wenus z Willendorfu (Austria), która powstała między 24 000 a 22 000 przed n.Ch., przedstawiająca nagą, otyłą kobietę z wyraźnym zgrubieniem tkanki tłuszczowej na biodrach. Innymi prahistorycznymi przedstawieniami otyłości były figurki znalezione w jaskiniach na Malcie, które powstały około 5000 lat temu.

Starożytni Egipcjanie często przedstawiali postacie otyłych w świątyniach, wspomniano także o nich w papirusach poświęconych tematowi medycznemu. To ostatnie świadczy o rodzącej się świadomości zagrożeń niesionych przez otyłość. Hipokrates natomiast pisał, iż otyli ludzie narażeni są na nagłą śmierć, czego nie doznają szczupli. Dlatego zalecał szereg porad pozwalających utrzymać należytą wagę, do których należały między innymi jedzenie raz dziennie posiłku, spożywanie posiłków wysokotłuszczowych, spanie w twardym łóżku czy też spacerowanie nago w ramach ćwiczeń fizycznych. Znany jest opis rzymskiego senatora, któremu waga uniemożliwiała chodzenie, a przy poruszaniu się korzystać musiał z pomocy dwóch osób.

Także Galen opisywał przypadek Nichomachusa ze Smyrny, którego tusza uniemożliwiała chodzenie.

Od Średniowiecza coraz częściej w dziełach sztuki pojawiały się osoby z widoczną dużą nadwagą. Do dziś stosuje się określenie rubensowskie kształty w odniesieniu do otyłych kobiet, nawiązując tym samym do malarstwa Petera Paula Rubensa z okresu baroku.

W czasach nowożytnych, w związku ze zmianami w diecie, problem otyłości zaczął powoli narastać. Warto przytoczyć przykład Anglika Daniela Lamberta, urodzonego w 1770 roku. Mężczyzna ten w wieku dwudziestu trzech lat ważył 203 kg przy wzroście 180 cm. Był pokazany publiczności na wystawie w Londynie w 1806 roku, na którą dotarł w specjalnie wybudowanym pojeździe. Gdy umierał w wieku trzydziestu dziewięciu lat, ważył 335 kg, obwód pasa wynosił 284 cm, a uda – 94 cm.

W XX wieku zwrócono uwagę na związek otyłości z płodnością. W krótkim odstępie czasu w The Jackson Laboratory (USA) odkryto dwie recesywne mutacje u myszy, prowadzące do powstania masywnej otyłości: *ob/ob* [1] i *db/db* [2]. W 1953 roku Kennedy [3] opublikował teorię lipostatu, w której powiązał zdolność do reprodukcji zwierząt z odżywianiem. W oparciu o te założenia Harvey w 1958 roku przeprowadził doświadczalne uszkodzenia okolicy brzuszno-przyśrodkowej podwzgórza, co wywoływało hiperfagię, otyłość i bezpłodność u badanych szczurów. W opublikowanej w 1969 roku pracy Coleman i Hummel [2], opisując doświadczenie z parabiocytynymi myszami stwierdzili, iż we krwi występuje czynnik łączący organizm z mózgiem, który bierze udział w regulacji otyłości. Doświadczenie to polegało na bocznym nacięciu skóry myszy i zszyciu ich w odpowiednio dobrane pary. W wyniku tego zabiegu uzyskiwano połączenie układów krwionośnych zwierząt i przepływ biologicznie czynnych substancji pomiędzy nimi. Pary i skutki ich połączenia przedstawiały się następująco:

1) Otyła mysz z mutacją *ob/ob* i mysz zdrowa; zwierzę z mutacją traciło na wadze.

2) Otyła mysz z mutacją *db/db* i mysz zdrowa; zwierzę dotychczas zdrowe przestawało przyjmować pokarm i traciło na wadze.

3) Otyła mysz z mutacją *ob/ob* z otyłą myszą z mutacją *db/db*; mysz z mutacją *ob/ob* przestawała przyjmować pokarm i traciła na wadze.

Poznanie tego czynnika zajęło blisko dwadzieścia lat, a okazała się nim leptyna, hormon wydzielany przez tkankę tłuszczową białą.

Leptyna (Ob)

Czynnik, którego istnienie postulował Coleman, odkryto w wyniku klonowania w 1994 roku. Dokonał tego zespół naukowców pod kierownictwem Friedmana [5,6]. Opisano wtedy 16 kDa hormon peptydowy, będący produktem genu *ob*, o długości 167 aminokwasów, który nazwano leptyną. Określenie to pochodzi od greckiego słowa *leptos*, oznaczającego szczupły. W 1998 roku Auwerx i Steals [7] zlokalizowali gen *ob* człowieka na chromosomie 7q31.3. Gen leptyny człowieka obejmuje ponad piętnaście tysięcy par zasad, zawiera trzy egzony i dwa introny. Koduje on biosyntezę prekursora leptyny utworzonego z 167 aminokwasów (proleptyna). Z proleptyny odszczepiany jest 21-aminokwasowy peptyd sygnałowy, a cząsteczka zbudowana z 146 aminokwasów wydzielana jest

do krwi. W kolejnych badaniach ustalono, iż cytokina ta jest wydzielana przez adipocyty białej tkanki tłuszczowej, a także przez komórki kosmówki ludzkiego łożyska [7,8]. Ustalono, że leptyna reguluje pobieranie pokarmu, homeostazę energetyczną organizmu, metabolizm i funkcje neuroendokrynne. Ponieważ jest czynnikiem wydzielanym prawie wyłącznie przez tkankę tłuszczową, jej stężenie we krwi służy jako parametr skorelowany pozytywnie z masą tkanki tłuszczowej. Stężenie hormonu we krwi człowieka z prawidłowym indeksem masy ciała (BMI – body mass index) wynosi 7,5 ($\pm 9,3$) ng/ml, u otyłych natomiast 31,3 ($\pm 24,1$) ng/ml (średnia \pm SD, $p < 0,001$) [9,10]. Podwyższenie stężenia leptyny we krwi osób otyłych jest tłumaczone mutacją genu receptora leptyny, przekroczeniem stężenia progowego leptyny (25–30 ng/ml) czy też zaburzeniem jej transportem do mózgu. Półokres trwania leptyny w osoczu człowieka wynosi od 25 do 70 minut [11,12].

Receptor leptyny (Ob-R)

W 1995 roku Tartaglia i wsp. [13] poinformowali o sklonowaniu produktu genu *db*, który był receptorem leptyny. Należy on do receptorów klasy I cytokin. Izoformy receptora leptyny są efektem alternatywnego splicingu preproreceptora. Długa forma receptora Ob-Rb, nazywana także Ob-RI, charakteryzuje się domeną wewnątrzcytoplazmatyczną złożoną z 302 aminokwasów. W obrębie krótkiej formy receptora Ob-Rs wyróżnia się pięć izoform: Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Rf, których domena przez błonową składa się z czterdziestu aminokwasów, i Ob-Re, będącym tylko pozakomórkową domeną receptora (czyli – receptor rozpuszczalny) [15,16]. Ob-Rb wykazuje ekspresję głównie w podwzgórzu, i to w takich regionach odpowiedzialnych za pobieranie pokarmu i wydatkowanie energii, jak: VMH (okolica brzuszno-przyśrodkowa podwzgórza), PMV (okolica tylna-przyśrodkowa podwzgórza) i ARC (jądro łukowate) [17,18,19,20]. Ob-Rs występuje u człowieka w płucach, nerkach, nadnerczach, jajnikach, trzustce, wątrobie, prostaty, mięśniach szkieletowych, komórkach pnia hematopoety i innych narządach.

Otyłość u ludzi związana z defektami genetycznymi w obrębie systemu leptyna – receptor leptyny oraz oporność na leptynę

W piśmiennictwie opisano kilka przypadków otyłości związanej z zaburzeniami genetycznymi w obrębie systemu leptyna – receptor leptyny. Zaburzenia takie zarówno w obrębie genu leptyny jak i jej receptora prowadzą do znacznej i wczesnej masywnej otyłości powiązanej z hipogonadyzmem. Są to zazwyczaj bardzo rzadkie mutacje homozygotyczne. W tych przypadkach heterozygotyczni krewni mają tylko około 30% wyższą masę ciała w porównaniu z kontrolą [21,22,23,24,25,26]. Opisane przypadki wrodzonego braku leptyny obejmują spokrewnioną rodzinę z Pakistanu, w której nastąpiło przesunięcie ramki odczytu, co spowodowało syntezę krótszego peptydu, który nie był wydzielany do krążenia. Ośmioletnia dziewczynka z tym zaburzeniem ważyła 86 kg, a dwuletni chłopiec 29 kg, przy czym cechowała je bardzo silna hiperfagia [21,27]. Także w rodzinie tureckiej opisano mutację genu leptyny prowadzącą do otyłości [28]. W tych przypadkach długotrwałe (do czterech lat) podawanie rekombinowanej leptyny prowadzi do znacznego obniżenia masy ciała.

Opisano także rodzinę z mutacją genu receptora leptyny, wywołującą wczesną i bardzo znaczną otyłość [23].

W kontekście powyższych opisów należy podkreślić, iż u ludzi – w przeciwieństwie do gryzoni – obserwuje się oporność na leptynę. Stężenie leptyny we krwi osób z prawidłową masą ciała koreluje ze wskaźnikiem BMI, podczas gdy u otyłych poziom tej cytokiny jest podwyższony, a tylko u od 5% do 10% otyłych stężenie leptyny we krwi nie odbiega od normy [9]. Przyczyny oporności na leptynę dzielą się na pierwotne i wtórne, przy czym pierwotne dotyczą dziedzicznych zmian genetycznych w obrębie genu leptyny i jej receptora. Wtórna natomiast oporność na leptynę nie jest wyjaśniona, a liczne teorie świadczą tylko o niepoznanym jej charakterze.

Rola leptyny w regulacji czynności układu płciowego męskiego

Niezależnie od regulacji łaknienia i homeostazy energetycznej organizmu leptyna bierze udział w regulacji systemu neuroendokrynowego i to zarówno na poziomie podwzgórzowo-przysadkowym, jak i na poziomie narządów obwodowych. Udział leptyny w kontroli układu reprodukcyjnego potwierdzony jest występowaniem zaburzeń w tym systemie w przypadkach niedoboru leptyny lub w przypadkach niewrażliwości na leptynę, jak również przyspieszaniem przez leptynę dojrzalości płciowej u zwierząt doświadczalnych. Potwierdzono to licznymi doniesieniami, w których na pierwszy plan wybija się ustąpienie zaburzeń po egzogennym podaniu hormonu.

Oczywiście najwięcej danych z tego zakresu dostarczają badania doświadczalne. Przykładowo, 100% samic myszy szczepu C57B1/6J z mutacją *ob/ob* jest nieplodnych i niedojrzałych, ale 25% samców jest płodnych i zdolnych do reprodukcji [29,30]. Okazuje się, że długotrwałe podawanie egzogennej leptyny u myszy z mutacją *ob/ob* powoduje przywrócenie dojrzewania i płodności [30,31]. W przeciwieństwie do osobników z mutacją *ob/ob*, myszy transgeniczne z dodatkowym genem leptyny (nadekspresja genu leptyny) wykazują przyspieszone dojrzewanie płciowe [32,33].

Wydaje się, że w zakresie układu płciowego działanie leptyny jest wielokierunkowe. Jak wspomniano, receptor długi leptyny (Ob-Rb) znajduje się głównie w jądrach brzuszno-przyśrodkowym i łukowatym podwzgórza, które wchodzi w skład systemu kontrolującego pobieranie pokarmu i czynności seksualne. Na tym poziomie leptyna wydaje się sygnałem łączącym stan metaboliczny organizmu i czynności mózgu. Jak wiadomo, u różnych gatunków długotrwałe głodzenie (obniża ono poziom leptyny we krwi) hamuje pulsacyjne wydzielanie LH, natomiast podawanie leptyny zapobiega temu, osłabiając jednocześnie zmiany w gonadach wywoływane głodzeniem [16,34].

Dane eksperymentalne wskazują jednakże, iż wpływ leptyny na wydzielanie GnRH jest zależny od dawki, w bardzo niskich stężeniach (10^{-12} – 10^{-10} M) stymuluje ona wydzielanie tej gonadoliberyny, w wyższych natomiast hamuje je [35,36,37].

Innym miejscem działania leptyny w osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej jest, jak się zdaje, przedni płat przysadki mózgowej, w którym ekspresję receptorów leptyny wykazano aż w 30% gonadotropów [38]. Ponadto, w doświadczeniach z fragmentami przysadek szczura wykazano, że leptyna bezpośrednio stymuluje wydzielanie FSH [35,39,40]. W przeci-

wieństwie do szczura, w guzach przysadki człowieka występują wszystkie izoformy Ob-R, ale leptyna nie zmienia proliferacji komórek ani też wydzielania przez nie FSH i LH [41].

Omawiana cytokina wywiera również efekt biologiczny na poziomie gonad, w których reguluje syntezę i wydzielanie hormonów płciowych. Receptory leptyny występują w jądrach, jajnikach oraz nadnerczu [42]. W jajniku leptyna hamuje wydzielanie zarówno estradiolu i progesteronu, stymulowane przykładowo FSH czy też insuliną [43,44]. Podobnie hamujący wpływ leptyny wykazano w przypadku stymulowanego wydzielania testosteronu *in vitro* [45].

O tym, iż podobne mechanizmy działania leptyny występują także u człowieka, świadczą badania kliniczne. U chłopców w przedziale wiekowym od piątego do dziesiątego roku życia obserwuje się stopniowy wzrost stężenia leptyny we krwi, przy czym jest on niższy niż u dziewcząt [46]. W 1999 roku Farooqi i wsp. [47] donieśli o sukcesie terapii egzogenną leptyną w okresie prepubertalnym u dziecka z całkowitym brakiem leptyny, co spowodowało spadek masy ciała, wzrost poziomu gonadotropin, dojrzewanie i rozwój funkcji rozrodczych. Opisano także rodzinę z mutacją homozygotyczną *ob*., w której u dorosłej kobiety i mężczyzny występował hipogonadyzm podwzgórzowy [48]. Jednocześnie kobieta z tej samej rodziny z mutacją *ob/ob* zaczęła miesiączkować dopiero w wieku dwudziestu lat.

Leptyna a prostata

Gruzołaki i raki prostaty, jak udokumentowano, częściej występują u mężczyzn otyłych niż u osób o normalnej masie ciała. Na podstawie badań populacyjnych (Bergstrom i wsp. [49], Bray [50] czy też Freedland i Aronson [51]) wykazano, że otyłość zwiększa ryzyko raka prostaty. Częstsze zgony z powodu raka prostaty u otyłych wykazali także Calle i wsp. [52]. W ich badaniach mężczyźni z BMI większym od 30 mają od 20% do 34% większe ryzyko zgonu z powodu raka prostaty niż szczupli z BMI 18-25. Dlatego w ostatnich latach podjęto badania mające na celu wyjaśnienie, czy różnice te nie są związane z leptyną.

Z dostępnego piśmiennictwa wynika, że w prawidłowej prostatie (zarówno człowieka jak i szczura) nie następuje ekspresja genu leptyny. W przeciwieństwie do tego w gruczole tym ma miejsce ekspresja genu receptora leptyny. Wykazano to metodą RT-PCR w przypadku normalnej prostaty człowieka [53]. U człowieka obecność receptora leptyny obserwowano za pomocą immunocytochemii w prawidłowych komórkach nabłonka i w sąsiadujących z nimi komórkach nowotworowych [54]. U szczura poziom ekspresji poszczególnych izoform receptora leptyny wykazuje bardzo silne zróżnicowanie w poszczególnych płatach prostaty oraz w pęcherzykach nasiennych [55].

Obecność receptora leptyny stwierdzono również w liniach komórek prostaty, między innymi w DU145 i PC-3, przy czym w komórkach tych obserwowano odmienną reakcję receptora na dodawaną do hodowli leptynę [56, 57].

Leptyna wywiera wielokierunkowy wpływ na prostatę. Przykładowo Somasundar i wsp. [56] wykazali mitogeny wpływ tej cytokiny na komórki raka stercza DU145 i PC-3 (androgeno-opornych). Z kolei Onuma i wsp. [57] obserwowali, że leptyna nasila proliferację androgeno niezależnych komórek raka stercza, nie oddziałuje natomiast na komórki androgenozależne, takie jak np. LNCaP-FCG. Autorzy ci sugerują, że zjawisko to może

być związane z powstawaniem hormonoopornego raka stercza. Ponadto na ludzkich liniach komórkowych DU145 i PC-3 Frankenberg i wsp. [58] wykazali, że leptyna stymuluje proliferację i migrację tych komórek oraz zwiększa wydzielanie przez nie czynników wzrostu. Neuropeptyd ten wpływa też na wydzielanie kwaśnej fosfatazy sterczowej przez skrawki prostaty i pęcherzyków nasiennych szczura. Efekt ten jest zależny od stężenia hormonu [58].

Niektórzy autorzy podkreślają, że poziom krążącej leptyny koreluje ze wzrastaniem stercza w procesie dojrzewania u szczura [60].

Współzależności między leptyną a gruczolakami i rakami prostaty u ludzi były przedmiotem kilku doniesień. We wczesnej publikacji Lagiou i wsp. [61] nie wykazali znaczącego związku między leptyną a rakiem i łagodnym przerostem prostaty. Podobne opinie wyrażają Hsing i wsp. [62], Neugut i wsp. [63] czy też Baillargeon i wsp. [64]. W ostatnich latach pojawiają się jednak sugestie, iż poziom leptyny we krwi oraz otyłość mogą być czynnikami ryzyka związanymi z wystąpieniem raka stercza u człowieka. Taką sugestię początkowo wysunęli Stattin i wsp. [65], a została ona potwierdzona w ostatnich doniesieniach [66].

Sugeruje się także, że polimorfizm genu leptyny (-2548G/A) zwiększa ryzyko zachorowania na raka prostaty. Warto także podkreślić, że u człowieka leptyna może odgrywać rolę w rozwoju raka prostaty zarówno poprzez zmiany w wydzielaniu testosteronu, jak i poprzez wpływ na czynniki prowadzące do otyłości [67].

Rola systemu leptyna – receptor leptyny w etiopatogenezie chorób prostaty poznana jest w bardzo małym stopniu. W świetle dotychczasowych wyników rola taka, szczególnie w odniesieniu do otyłych wydaje się jednak prawdopodobna. Z uwagi na dość powszechną oporność na insulinę u ludzi otyłych jednakże zdaje się mało prawdopodobne, aby jej poziom we krwi mógł stać się nowym markerem pozwalającym na rozpoznawanie i monitorowanie przebiegu raka stercza lub też innych schorzeń tego gruczołu.

Piśmiennictwo / References

- Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD: *Obese, a new mutation in the house mouse*. J Hered 1950, 41, 317-318.
- Coleman DL, Hummel KP: *Effects of parabiosis of normal with genetically diabetic mice*. Am J Physiol 1969, 217, 1298-1304.
- Kennedy GC: *The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat*. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1953, 140, 578-592.
- Minh L: *Leptin: a piece of the obesity pie*. The Science Creative Quarterly: <http://www.scq.ubc.ca/leptin-a-piece-of-the-obesity-pie/>
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al: *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. Nature 1994, 372, 425-432.
- Zhang F, Basinski MB, Beals JM et al: *Crystal structure of the obese protein leptin-E100*. Nature 1997, 387, 206-209.
- Auwerx J, Steals B: *Leptin*. Lancet 1998, 351, 737-742.
- Sagawa N, Yura S, Mise H et al: *Role of Leptin in Pregnancy - A Review Placenta, Trophoblast Research*, 23 (Suppl A), 2002, 16, S80-S86.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML et al: *Serum immunoreactive - leptin concentrations in normal - weight and obese humans*. N Engl J Med 1996, 334, 324-325.
- Silha JV, Krsek M, Skrha JV et al: *Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: corelations with insulin resistance*. Eur J Endocrinol 2003, 149, 331-335.
- Klein S, Coppack SW, MohamedAli V, Landt M: *Adipose tissue leptin production, and plasma leptin kinetics in human*. Diabetes 1996, 45, 984-987.
- Hill RA, Margetic S, Pegg GG, Gazzola C: *Leptin: its pharmacokinetics and tissue distribution*. Int J Obes Relat Metab Disord 1998, 22, 765-770.
- Tartaglia LA, Dembski M, Weng X et al: *Identification and expression of leptin receptor OB-R*. Cell 1995, 83, 1263-1271.
- Markowska A: *Rola leptyny w patofizjologii macicy*. Wydawnictwo Naukowe UAM, Poznań, 2006.
- Tartaglia LA: *The leptin receptor*. J Biol Chem 1997, 272, 6093-6106.
- Ahima RS, Saper CB, Flier JS, Elmquist JK: *Leptin regulation of neuroendocrine system*. Front Neuroendocrinol 2000, 21, 263-307.
- Fei H, Okano HJ, Li C et al: *Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (OB. R) in mouse brain, and other tissues*. Proc Natl Acad Sci USA 1997, 94, 7001-7005.
- Elmquist JK, Bjorbaek C, Ahima RS et al: *Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain*. J Comp Neurol 1998, 395, 535-547.
- Mercer JG, Hoggard N, Williams LM et al: *Localization of leptin receptor mRNA, and the long form splice variant (Ob Rb) in mouse hypothalamus, and adjacent brain regions by in situ hybridization*. FEBS Lett 1996, 387, 113-116.
- Guan XM, Hess JF, Yu H et al: *Differential expression of mRNA for leptin receptor isoforms in the rat brain*. Mol Cell Endocrinol 1997, 133, 1-7.
- Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP et al: *Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans*. Nature 1997, 387, 903-908.
- Strobel A, Issad T, Camoin L et al: *A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity*. Nat Genet 1998, 18, 213-215.
- Clement K, Vaisse C, Lahlou N et al: *A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction*. Nature 1998, 392, 398-401.
- Gueorguiev M, Goth ML, Korbonits M: *Leptin and puberty: a review*. Pituitary 2001, 4, 79-86.
- O'Rahilly S: *Leptin: defining its role in humans by the clinical study of genetic disorders*. Nutr Rev 2002, 60, S30-S4.
- Heysfield SB, Fong TM, Gantz I, Erondu N: *Fat and energy partitioning: longitudinal observations in leptin-treated adults homozygous for a Lep mutation*. Obesity 2006, 14, 258-265.
- O'Rahilly S, Farooqi IS: *The genetics of obesity in humans*, w: Obesity Ed: Tschoep M Endotext.com 2006, 27, 710-718.
- Rau H, Reaves BJ, O'Rahilly S, Whitehead JP: *Truncated human leptin (delta133) associated with extreme obesity under goes proteasomal degradation after defective intracellular transport*. Endocrinology 1999, 140, 1718-1723.
- Erickson JC, Holloper G, Palmiter RD: *Attenuation of the obesity syndrome of ob/ob mice by the loss of neuropeptide Y*. Science 1996, 274, 1704-1707.
- Ewart-Toland A, Mounzih K, Qiu J, Chehab FF: *Effect of the genetic background on the reproduction of leptin-deficient obese mice*. Endocrinology 1999, 140, 732-738.
- Chehab FF, Lim ME, Lu R: *Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin*. Nat Genet 1996, 12, 318-320.
- Chan JL, Mantzoros CS: *Leptin and the hypothalamic-pituitary regulation of the gonadotropin-gonadal axis*. Pituitary 2001, 4, 87-92.
- Watanobe H, Schioth HB: *Postnatal profile of plasma leptin concentrations in male and female rats: relation with the maturation of the pituitary-gonadal axis*. Regul Pept 2002, 105, 23-28.
- Pinilla L, Seoane LM, Gonzalez L et al: *Regulation of serum leptin levels by gonadal function in rats*. Eur J Endocrinol 1999, 140, 468-473.

35. Yu WH, Kimura M, Walczewska A et al: *Role of leptin in hypothalamic-pituitary function*. Proc Natl Acad Sci USA 1997, 94, 1023-1028.
36. Magni P, Vettor R, Pagano C et al: *Expression of a leptin receptor in immortalized gonadotropin-releasing hormone-secreting neurons*. Endocrinology 1999, 140, 1581-1585.
37. Steiner J, LaPaglia N, Kirsteins L et al: *The response of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis to fasting is modulated by leptin*. Endocr Res 2003, 29, 107-117.
38. Iqbal J, Pompolo S, Considine RV, Clarke IJ: *Localization of leptin receptor-like immunoreactivity in the corticotropes, somatotropes, and gonadotropes in the ovine anterior pituitary*. Endocrinology 2000, 141, 1515-1520.
39. Korbonits M, Chitnis MM, Gueorguiev M et al: *Leptin in pituitary adenomas - a novel paracrine regulatory system*. Pituitary 2001, 4, 49-55.
40. Korbonits M, Chitnis MM, Gueorguiev M et al: *The release of leptin and its effect on hormone release from human pituitary adenomas*. Clin Endocrinol (Oxf) 2001, 54, 781-789.
41. Kristiansen MT, Clausen LR, Nielsen S et al: *Expression of leptin receptor isoforms and effects of leptin on the proliferation and hormonal secretion in human pituitary adenomas*. Horm Res 2004, 62, 129-136.
42. Caprio M, Fabbrini E, Isidori AM et al: *Leptin in reproduction*. Trends Endocrinol Metab 2001, 12, 65-72.
43. Spicer LJ, Francisco CC: *The adipose obese gene product, leptin: evidence of a direct inhibitory role in ovarian function*. Endocrinology 1997, 138, 3374-3379.
44. Spicer LJ, Francisco CC: *Adipose obese gene product, leptin, inhibits bovine ovarian thecal cell steroidogenesis*. Biol Reprod 1998, 58, 207-212.
45. Tena-Sempere M, Barreiro ML: *Leptin in male reproduction: the testis paradigm*. Mol Cell Endocrinol 2002, 188, 9-13.
46. Garcia-Mayor RV, Andrade MA, Rios M et al: *Serum leptin levels in normal children: Relationship to age, gender, body mass index, pituitary - gonadal hormones and pubertal stage*. J Clin Endocrinol Metab 1997, 82, 2849-2855.
47. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G et al: *Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency*. N Engl J Med 1999, 341, 879-884.
48. Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J: *Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin - mediated defects*. J Clin Endocrinol Metab 1999, 84, 3686-3695.
49. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V et al: *Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe*. Int J Cancer 2001, 91, 421-430.
50. Bray GA: *The underlying basis for obesity: relationship to cancer*. J Nutr 2002, 132, 3451S-3455S.
51. Freedland SJ, Aronson WJ: *Examining the relationship between obesity and prostate cancer*. Rev Urol 2004, 6, 73-81.
52. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ: *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults*. N Engl J Med 2003, 348, 1625-1638.
53. Cioffi JA, Shafer AW, Zupancic TJ et al: *Novel B219/OB. Receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction*. Nat Med 1996, 2, 585-589.
54. Stattini P, Soderberg S, Hallmans G et al: *Leptin is associated with increased prostate cancer risk: a nested case - referent study*. J Clin Endocrinol Metab 2001, 86, 1341-1345.
55. Malendowicz W, Ruciński M, Macchi C et al: *Leptin and leptin receptors in the prostate and seminal vesicles of the adult rat*. Int J Mol Med 2006, 18, 615-619.
56. Somasundar P, Yu A, Vona-Davis L, McFadden DW: *Differential responses of leptin on cancer in vitro*. J Surg Res 2002, 113, 50.
57. Onuma M, Bub JD, Rummel TL, Iwamoto Y: *Prostate cancer cell - adipocyte interaction: leptin mediates androgen - independent prostate cell proliferation through c - Jun NH2 - terminal kinase*. J Biol Chem 2003, 278, 42660-42667.
58. Frankenberry KA, Somasundar P, McFadden DW, Vona-Davis LC: *Leptin induces cell migration and the expression of growth factors in human prostate cancer cells*. Am J Surg 2004, 188, 560-565.
59. Malendowicz W, Ruciński M, Belloni AS et al: *Real-time PCR analysis of leptin and leptin receptor expression in the rat prostate, and effects of leptin on prostatic acid phosphatase release*. Int J Mol Med 2006, 18, 1097-1101.
60. Nazian SJ, Cameron DF: *Temporal relation between leptin and various indices of sexual maturation in the male rat*. J Androl 1999, 20, 487-491.
61. Lagiou P, Signorello LB, Trichopoulos D et al: *Leptin in relation to prostate cancer and benign prostatic hyperplasia*. Int J Cancer 1998, 76, 25-28.
62. Hsing AW, Chua S, Gao YT et al: *Prostate cancer risk and serum levels of insulin and leptin: a population based study*. J Nat Cancer Inst 2001, 93, 10, 783-789.
63. Neugut AI, Chen AC, Petrylak DP: *The "skinny" on obesity and prostate cancer prognosis*. J Clin Oncol 2004, 22, 395-398.
64. Baillargeon J, Platz EA, Rose DP et al: *Obesity, adipokines, and prostate cancer in a prospective population-based study*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006, 15, 1331-1335.
65. Stattini P, Kaaks R, Johansson R et al: *Plasma leptin is not associated with prostate cancer risk*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003, 12, 474-475.
66. Gade-Andavolu R, Cone LA, Shu S et al: *Molecular interactions of leptin and prostate cancer*. Cancer J 2006, 12, 201-206.
67. Saglam K, Aydur E, Yilmaz M, Goktas S: *Leptin influences cellular differentiation and progression in prostate cancer*. J Urol 2003, 169, 1308-1311.

Adres do korespondencji / Correspondence

Witold Malendowicz
 Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej
 ul. Szwajcarska 3
 61-285 Poznań
 tel. (061) 873 94 28
 wmalen@am.poznan.pl

Technology of searching information in the bibliographic database MedLine

Ihor Shadyorkin¹, Viktoriya Shadyorkina², Alexander Shulyak³, Marian Tarchynets⁴

¹FGU „Research Institute for Urology of Rusmedtechnologies“, Moscow, Russia

²District Clinical Oncological Dispensary, Krasnodar, Russia

³Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky, Lviv, Ukraine

⁴Tripharma Ilac Sanayi A.S. Representative Office, Kiev, Ukraine

Key words/słowa kluczowe

biomedical information ► Internet ► MedLine ► database
informacja biomedyczna ► Internet ► MedLine ► baza danych

Every educational and scientific work begins with literature search on the problem of interest. In the age of development of information and computer technologies a possibility to make this search significantly faster, easier and more comfortable has emerged. The wealth of biomedical information generated during the long years has been accumulated in a number of major scientific centers and is stored in computer databases.

Taking into consideration the great interest towards such services and significant expenses on collection and maintenance of such information databases, many organizations allow access to their services on a commercial basis. Along with these there are centers that offer their services free of charge and without substantial limitations, which is achieved through government support directed at development of science.

MedLine is the largest bibliographic database that covers over 75% of the world's biomedical periodicals, a project of the American National Library of Medicine [1]. It holds leadership among alike databases on the amount and quality of information offered, the service being free of charge and convenient.

At the moment this article was written, MedLine database contained citations from articles in 5835 world's journals. The latter includes the vast number of journals of urological and andrological subjects, including such periodicals as *Andrologia*, *BJU International*, *British Journal of Urology*, *European Urology*, *International Journal of Andrology*, *The Journal of Sexual Medicine*, *The Journal of Urology*, *Urologiia (Moscow, Russia)*, and many others.

The MedLine database is represented by several sections. The MedLine itself comprises nearly 12 million citations (a citation is a short information on a publication) and article abstracts, published in international biomedical journal since 1966. OldMedLine contains 1,7 million citations and article abstracts, published between 1950 and 1965. PreMedline contains bibliographic information and abstracts of publications not yet entered to Medline, which is refreshed on daily basis. Approximately half a million of new citations and abstracts are added to MedLine annually.

In order to create the system of information search the database itself is not enough, an access interface is required. The most convenient is Internet-based access. That was the purpose of the PubMed system, which, in turn, is a bibliographic component of Entrez search system [1].

PubMed is not the only service allowing for search in the MedLine database. Among the most known search engines the following should be noted: *Ovid*, *Scopus*, *CDL MEDLINE (earlier - MELVYL MEDLINE)*. Each of the systems mentioned has its own peculiarities, which open multiple opportunities of scientific work with the aggregated information.

PubMed is a free resource. It was created and supported by the NCBI (National Center for Biotechnology Information) and NLM (U.S. National Library of Medicine), both being the components of the National Institutes of Health, USA.



Fig. 1. The view of the main and light interfaces of the PubMed system.

The PubMed search system gives the ability to search not only in the bibliographic database of MedLine, but also in the number of other resources: e-books, clinical trial materials and other periodicals adjacent to the medical specialty.

The PubMed search service is represented by two types of interface. The main interface is available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed>, and also at <http://www.pubmed.com/> (both links referring to the same web-site). The light interface (plain text), which is accessible at the link «Text Version» from the main interface, or by typing the path in your browser: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?linkbar=plain>.

On entrance to the PubMed web-site you will instantly get to the main window of the program, from which queries to MedLine database can be placed:

The PubMed system provides the following possibilities:

1. Forming of simple queries to MedLine database
2. Forming of complex queries with multiple instruments, which allow for fine regulation of parameters.
3. Creation of queries based on key words using the controlled thesaurus MeSH®
4. Creation of personal page that provides certain additional options: saving queries and search results, additional search options, additional service settings, creation of automated search with results sent to your e-mail (monitoring of MedLine database).
5. Obtaining of search results in the form of citations or abstracts in different electronic formats, which later can be sent to an e-mail.
6. Transitions at the offered links to the web-pages of electronic representations of the journals, where full-text copies of articles can be obtained. Some publishing houses offer such an opportunity free of charge, but in most cases you will have to pay for a full-text article.
7. Document delivery services
8. Help system with convenient video-clips showing the main stages of working with PubMed.

All the above mentioned services are provided free of charge.

In order to form a simple query to MedLine database it is enough to enter a search word to the window "query" and, without changing anything in the other options of the web-site, click the «Go» button. In case of simple search conditions the latter should be enough, but complex tasks call for a more detailed study of the query language used in the PubMed system.



Fig. 2. Query string in the PubMed system.

The basis for this language is the Boolean logic, which is a mathematical system called in honor of the English mathematician George Boole. This logic connects terms by means of several language constructions – logical operators : AND, OR, NOT.

By default, if you typed a query that consists of several words, the system breaks it into individual words and inserts

Table I. Short description of tags, used in PubMed search queries.

Tag	Description
[AD]	Address, place of work, e-mail
[ALL]	All fields
[AU]	Author
[EDAT]	Date citations were added to PubMed
[1AU]	First author in the article
[FAU]	Full author name (available only for articles since 2002)
[GR]	Grant number for the research the article is based upon
[TA]	Journal name(full, short, ISSN number)
[LA]	Language of the article
[LASTAU]	The last author of the article
[MHDA]	The date MeSH index was established
[MAJR]	Search in the main MeSH term
[SH]	Search only in MeSH subterms
[MH]	Search in MeSH terms, including inserted terms
[JID]	Search by unique letter-number NLM identifier
[OT]	Search in other terms, not included to MeSH
[PG]	Page numeration (only article's first page number)
[PS]	Abbreviated name, for instance, of the author «varmus h[ps]»
[PL]	Country of the journal
[DP]	Date of publication in the format «YYYY/MM/DD», for example, «1998/03/06 [dp]»
[PT]	Type of publication, for example, review, clinical trial, etc.
[AID]	The identifier of the periodical
[NM]	Name of the substance
[TW]	A word in the text
[TI]	The word should be found in the name of the article
[TIAB]	The word should be found in the name and the abstract of the article
[TT]	Translation of the article name
[PMID]	The unique identification number in PubMed
[VI]	The issue number of the journal

The full list and detailed description of tags can be found on PubMed help page at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=helppubmed.section.pubmedhelp.Search_Field_Descrp

AND operator before each word. For instance, if you typed «cancer penis» in the query string, the search engine will present your query as «cancer AND penis» before requesting a search, which is translated from the machine language as «search the database for the information on *cancer AND penis*, contained in the same article».

The AND operator, placed between the words, means that in the returned query there must be the citation of the article, where all words from query, connected with AND will be found.

The OR operator means that the user is searching for information, where one or the other word will be found, but it is not required that they should be all in the same article. For example, if you want to find all articles on penile cancer or urethral cancer, you must place OR operator among these, search items.

The NOT operator gives a command to the system to return information, where the term located on the right in the query string will not be present. For example, the objective is to find

articles on the ultrasound study of the prostate gland, which do not involve the cancer thereof. The query in that case will look the following way: «prostate AND ultrasound NOT cancer».

Queries can be grouped using brackets. For instance, the previous query may look the following way: «(prostate AND ultrasound) NOT cancer». Queries can be very complex due to combinations of operators, coupling of words into groups and insertion of groups into each other.

If you want the words in the search results to be strictly following each other and in the very sequence you entered them in the query, you have to place them in quotation marks "prostate cancer". If a part of the word is unknown or you want to find all lexical forms of the term, you can use the asterisk operator «*» instead the changeable part of the word, for example «uro*» will stand for all words beginning with "uro-".

The system provides a useful opportunity to indicate where to search the required words in the article citation. There are several instruments for that.

In intuitively understandable is the use of search limitation (the «Limits» tab on the search page). On this additional page you can indicate the exact authors, whose materials you look for; the name of the journal; the contents of terms in the abstract; the date and the language of the publication; the type of the article and special limiting tags, which will be described later on. After you determine the margins of the search, you can click the «Go» button in order for the system to start the database search with new parameters.

Another instrument allowing to narrow the search margins is the search tags. These are the strictly defined letter abbreviations for search commands, placed in square brackets. For example, [AU] – is a tag, which is an abbreviated name of the «Author» field in the article citation. The tags are placed on the right from the word entered to the query and determine the belonging of this word to a certain category. The word «Debruyne[AU]» with a tag [AU] will mean that we want Debruyne to be one of the authors of the article in the query.

A very flexible search system is the controlled dictionary of terms MeSH [2]. This dictionary is a hierarchical dictionary of 16 main branches, such as Anatomy; Organisms; Diseases; Chemical Substances and Drugs; Diagnostics, Treatment, Therapeutic Technique and Equipment; Healthcare; Geography terms and certain others. This dictionary contains 25 thousand main terms, 172 thousand additional terms and around 100 thousand accessory terms. The higher 'branches' in the hierarchy of the dictionary diverge into smaller ones, which clarify a certain definition. Thus, for example, the term 'prostatitis' belongs to the branch "diseases → male urogenital diseases → prostatic diseases → prostatitis".

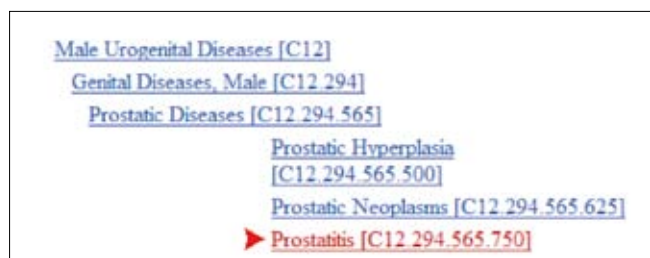


Fig. 3. The location of the term 'prostatitis' within the MeSH hierarchy.

Every citation after being placed to MedLine database is matched to the terms, contained in this dictionary, or in other

words the article is classified. From the database point of view this process is called indexation of articles. The article, as a rule, is not matched to one term, but too many. Usually it is 5-25 terms per one article.

There is a «MeSH Database» link at the main PubMed page at the search page using MeSH database. At this page you can enter a keyword or key phrase, which, in your understanding is the key one for information search. The system will then display all connected terms from the MeSH dictionary and you will be able to perform a more thorough review of possible search options, while moving through dictionary branches. This will allow you to either narrow or expand your query.

On the right from each MeSH term there is an active link «Links». As you click it, you'll get a drop-down menu where you can choose the source of the search and proceed to the results page. On this page you will see the citations of the articles connected to this term.

A vast team of computer engineers works on the creation of the dictionary with specific knowledge in the field of medicine, indexation of articles performed with technologies of artificial intellect [3]. For this reason searching with MeSH is probably the most effective method of searching for information in MedLine database.

After composing and executing a query, the PubMed system will display on the main page the search results as a list of article citations found. In the upper part of this page there are instruments, which allow managing citations. You can perform the following actions with this panel:

- Change display format of citations. Information can be given in a short form, an abstract can be shown, search results can be presented in the XML format, a number of other useful options is available.
- Change the number of citations viewed on one page.
- Sort results by date, by authors, by journal name.
- Send the article to the printer, save it as text file, copy it to clipboard, send it via e-mail, broadcast it via RSS channel.
- One can perform navigation through pages by clicking the «Next» link (next page) or by entering the number of pages to the window and clicking the «Page» button.

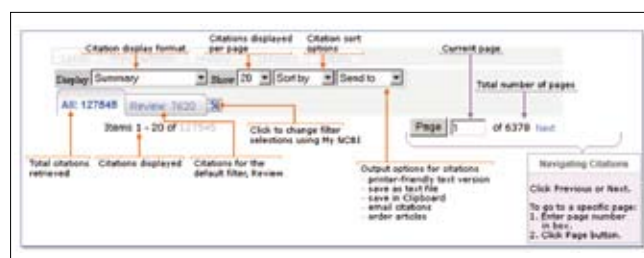


Fig. 4. Navigation through search results page.

Below the navigation menu there is a page, containing the found citations. By default, (the «Summary» display mode) an individual citation is represented by a pictograph, which gives a visual display of whether the found citation contains an abstract and whether links to free full-text material are available in the Internet. The system labels every quotation with a reference number in the row. The citation contains the following fields that are highlighted on Fig. 4:

- the authors of the article, as an active link. By clicking this link one can get to the page containing all citations of the

articles of a given author available in MedLine;

- the name of the article;
- the short name of the journal where the article was published;
- the date the article was published;
- the issue number where the article was published.



Fig. 5. The page with search results.

Additional options are placed on this page in tabs. At the tab «Limits» there is a possibility to narrow the search results, what we described above.

At the tab «Preview/Index» you can add extra limiting terms and indexes to your query, including tags and logical search operators [4]. As you press the «Preview» button, you can get a preliminary number of citations that will be found by the query you created. While transferring via the active link to the number of citations found, one can study the obtained results in more detail. Thus, this instrument allows to promptly form the tactics and strategy of the search without overloading the page by citations. Different variants of the queries remain seen on one page.

The «History» tab saves the results of the recent queries you made in the Pubmed system. By clicking the «Clear History» button you can clear that list.

The «Clipboard» tab is a convenient instrument for temporary storage of queries that works as an analogy of clipboard in the Windows operating system. By selecting the required citations on the search results page one can place them to the clipboard for temporary storage.

In order to do this, select the «Clipboard» option in the «Send to» drop-down menu. Then the citations will be placed for temporary storage and will be available in this tab even eight hours after you log out from the system. Clipboard can contain not more than 500 citations. Citations of the articles placed there remain highlighted with green color both in the very clipboard and in the search results.

The «Details» tab allows detailed viewing of queries to the database and editing these queries in the event of complex and cumbersome constructions.

The «Authority Index» tab is the place where you can enter a searched word and see the found authors by the indexes thereof, created in the system. By clicking the name of the author in the link one can proceed to the page with a bibliographic list of citations of the articles.

In order to get to the page with detailed description of one of the articles one has to click a pictograph with a detailed

description of one of the articles which looks as a small sheet, which stands for a journal.

If a citation contains an abstract, one can view its description on this page (Fig. 5). In this very place, on the right from the abstract, there is a link to the full-text version and thematic links which the developers of the search engine considered semantically connected to the article.



Fig. 6. The page with a detailed description of the article.

On the single citation page there is also a set of options that are similar to those on the general page of search results. Using that page one can change the display of the citations and save it, place citations to the clipboard or send them by e-mail .

The additional opportunities are opened with the launch of a personal page with the PubMed system (it is referred to on the web-site as «My NCBI»). In order to do this one has to complete a simple registration process by clicking the «Register» link, located in the top right corner of the PubMed main page. After that you will get your login (username) and password that will allow you to authorize on the WEB-site using the «Sign In» link (Fig. 6).



Fig. 7. The upper part of the main window of the PubMed system with «My NCBI» module in the right corner.

Registration is optional on that web-site, but it can make frequent information searches in MedLine easier.

After logging to the personal page (point A on Figure 7) one has an option to save search results. To do so, complete the search and click the «Save Search» link (point B on Figure 7).

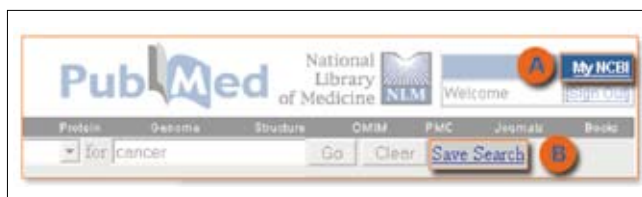


Fig. 8. Entrance to the personal page and saving search results.

In a separate window the system will prompt one to enter the name of the search being saved to allow subsequent identification thereof (Fig. 8). In the same window one can set up automatic delivery of new query results to one's e-mail address.

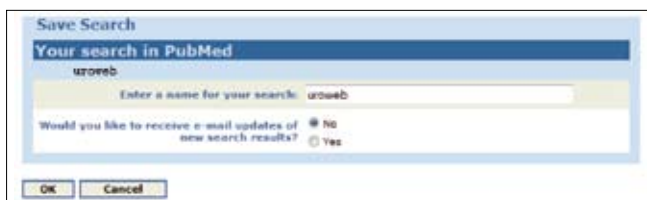


Fig. 9. Choosing the query name and subscription to e-mail deliveries of new search results.

After saving search results there will be a number of accumulated queries that will be stored on the personal page. You can re-access the found materials by clicking the "Query" link (point A on Figure 9), check the date of the last update (point B on Figure 9), customize automatic e-mail delivery (point C on Figure 9) or check manually what new has appeared in the MedLine database by checking the boxes near query and clicking the button «What's New for Selected» (point D on Figure 9).



Fig. 10. Managing the saved search results.

Despite all the variety and the powerful abilities of PubMed the required information is often not so easy to find. In many cases it results from poor knowledge of the English language by many urologists and andrologists. However, there are certain problems that cannot be overcome given the current state of information technologies. This is primarily related to accumulation of an immense bulk of information, which is often poorly structured, lacking uniformity and imprecise [5,6,7]. A few articles that a researcher actually needs can be drowned in a vast ocean of information, especially if the studied issue is highly specific.

In order to solve such problems the whole flow of information must be organized and structured, and, which is the most important and the most difficult – a mutual semantic connection of individual fragments of knowledge must be created [5,6,7].

That is the way the development of MedLine database consistently follows. The creation of managed vocabulary of terms MeSH and indexation of citations according to the created structure will allow for subsequent self-description of stored data with possible programmed analysis. The National Library of Medicine of the United States has united the efforts of many scientific trends by creating the UMLS (Unified Medical Language System) which is the basis for medical knowledge

databases that are different in principle from conventional databases.

The practical value of creating databases is the ability of the user to post questions to the system in a convenient language. This will generate a response adequate to the expectations of the researcher, no matter how complex the subjects is.

References

1. PubMed Help / National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine [Электронный ресурс] – 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894, 2004-2007. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=helppubmed>, свободный. – Загл. с экрана.
2. Medical Subject Headings (MeSH) / U.S. National Library of Medicine [Электронный ресурс] – 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894, 2003-2007. – Режим доступа: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>, свободный. – Загл. с экрана.
3. Ruch P, Geisbuhler A, Gobeil J et al: *Using discourse analysis to improve text categorization in MEDLINE*. Medinfo 2007, 12 (Pt 1), 710-715.
4. Герасевич ВА, Аветисов АР: *MedLine*. Практическое руководство. Белорусский медицинский журнал 2004, 1, с. 26-27.
5. Андрейчиков АВ, Андрейчикова ОН: Интеллектуальные информационные системы: Учебник. Финансы и статистика, 2006, с. 92-103.
6. Берсегян МС: *Технология анализа данных Data Mining, Visual Mining, Text Mining, OLAP* АА Берсегян, МС Куприянов, ВВ Степаненко, ИИ Холод. – 2-е изд., перераб., и доп. – СПб.: БХВ-Петербург, 2007. –с. 206-223.
7. Чубукова ИА. *Data Mining: Учебное пособие* И. А. Чубукова. – М.: Интернет-Университет Информационных Технологий; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. – с.47-61.: ил., табл. – (Серия «Основы информационных технологий»).

Correspondence

Alexander Shulyak
6 Boguna Str., Apt.6
Lviv 79013, Ukraine
sasha@meduniv.lviv.ua

Termoablacja: alternatywne rozwiązania i dylematy związane z postępowaniem w przypadkach nowotworów nerek

Radiofrequency ablation: An option and a dilemma in kidney tumours management

Marek Salagierski², Maciej Salagierski¹, Waldemar Różański², Anna Salagierska-Barwińska³

¹I Klinika Urologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²II Klinika Urologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

³Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Słowa kluczowe/key words

nerka ► przeszłona termoablacja ► leczenie ► guz
kidney ► percutaneous radiofrequency ablation ► treatment ► tumour

Streszczenie

Cel pracy. Celem pracy jest przedstawienie doświadczeń w monitorowanej ultrasonograficznie przeszłonej termoablacji guzów nerek.

Materiał i metoda. W okresie od lipca 2002 do sierpnia 2008 roku wykonano 103 zabiegi termoablacji (TA) u chorych z nowotworami nerek. Do zabiegu zakwalifikowano chorych w wieku 18-84 lat, (śr. 67 lat) ze zmianami o średnicy 17-59 mm (śr. 35 mm). U większości chorych występowały przeciwwskazania do operacji. Przeważnie nie wykonywano biopsji diagnostycznych guzów i chorych kwalifikowano do TA na podstawie badań obrazowych. Zabiegi, trwające 10-15 min, przeprowadzano w krótkotrwałym znieczuleniu ogólnym. Efekt zabiegu oceniano za pomocą tomografii komputerowej. Brak wzmocnienia kontrastowego uznawano za skuteczny wynik leczenia.

Wyniki. W średnim trzydziestomiesięcznym okresie obserwacji, dla grupy chorych kontrolowanych od 6 do 72 miesięcy, 98 guzów (94%) nie uległo wzmocnieniu kontrastowemu po jednym zabiegu, a 5 guzów (6%) po powtórnej TA. W 99 zabiegach (96%) nie zaobserwowano powikłań. Do drobnych powikłań doszło u czterech chorych. W trakcie obserwacji u jednego rozpoznano przerzut do nadnercza po stronie operowanej, jeden chory zmarł z powodu raka trzustki.

Wnioski. TA jest minimalnie inwazyjną, bezpieczną metodą postępowania w przypadkach małych nowotworów nerek. Mimo obiecujących wyników, konieczna jest dalsza długoterminowa ocena onkologicznej skuteczności zabiegu.

Summary

The aim of the study. The aim of this study was to describe our experience with percutaneous ultrasound guided radiofrequency ablation of kidney tumours.

Material and method. From July 2002 to August 2008, 103 radiofrequency ablations (RFA) in patients with kidney tumours were performed. The average tumour size was 35 mm (range, 17-59 mm) with the mean age of 67 years (range, 18-84 years). Most of the RFA candidates had contraindications to surgery. Needle biopsy was not done on a regular basis and RFA was performed based on radiographic findings. The average ablation time was between 10 and 15 minutes. The procedure was performed under conscious sedation with local anaesthesia. Treatment efficacy was assessed by computed tomography. The absence of contrast enhancement was considered to be a successful treatment.

Results. The average follow up was 30 months (range, 6-72 months). In 98 tumours (94%) total absence of contrast enhancement was obtained after the initial RFA and in 5 tumours (6%) after the second ablation session. There were no complications following 99 procedures (96%). In four procedures minor complications were observed. In one patient during the follow up a metastasis to a homolateral adrenal gland was discovered and one patient died of a pancreatic cancer.

Conclusions. RFA is a minimally invasive and safe treatment option in kidney tumours management. Despite the promising results the long-term follow-up is necessary to establish the oncological durability of RFA.

Wprowadzenie

Powszechne stosowanie nowoczesnych technik diagnostycznych prowadzi do wykrywania coraz większej liczby nowotworów nerek. Guzy te w momencie rozpoznania są z reguły małe (poniżej 4 cm), nie dają objawów klinicznych oraz rozpoznawane są wielokrotnie przypadkowo u młodszych niż w poprzedniej dekadzie chorych [1].

Wczesna diagnostyka zwiększa szansę skutecznej terapii. Z drugiej strony może prowadzić do wielu dylematów nad wyborem właściwej metody postępowania. Dla wielu chorych, zwłaszcza młodych, poza wyleczeniem procesu nowotworowego bardzo istotne jest zachowanie funkcji narządu i uniknięcie w przyszłości leczenia nerkozastępczego. Ważnym aspektem jest również ograniczanie powikłań operacyjnych, możliwość szybkiego powrotu do codziennych obowiązków oraz redukcja kosztów leczenia.

Wymienione czynniki przyczyniły się do rozwoju w ostatnich latach minimalnie inwazyjnych technik (MIT) zabiegowych coraz częściej wykorzystywanych w urologii, m.in. termoablacji (TA) i krioablacji (KA) [2]. TA i KA wykorzystują efekt termicznego uszkodzenia zmienionej chorobowo tkanki. Celem MIT jest całkowite zniszczenie guza przy jak najmniejszym uszkodzeniu zdrowego mięszu nerki i uniknięcie powikłań.

TA i KA mogą być wykonywane przezskórnie w krótkotrwałym znieczuleniu ogólnym. Dlatego znajdują coraz szersze zastosowanie u chorych z przeciwwskazaniami do operacji otwartej, a także u chorych, pragnących uniknąć konwencjonalnego postępowania chirurgicznego.

TA jest nową, mało inwazyjną metodą leczenia względnie małych guzów nerki ograniczonych do narządu. W metodzie tej wykorzystuje się efekt termiczny przepływu prądu wysokiej częstotliwości od 300 do 500 kHz (zakres zbliżony do zakresu radiowych fal długich i średnich; RF – radiofrequency) przez tkankę [3]. Oddziaływanie ciepła powoduje miejscowe nagrzewanie komórek i substancji międzykomórkowej, przy czym w temperaturze powyżej 60°C białka tkanek ulegają denaturacji i koagulacji.

W bazie Pubmed, od opisanego w 1997 roku przez Złotą i wsp. [4] pierwszego zabiegu TA w nerce, pojawiło się już blisko trzysta publikacji poruszających to zagadnienie. Przedstawiane wyniki leczenia są bardzo obiecujące, a metoda zyskuje coraz większą popularność. Obecnie jest już doskonałą alternatywą dla chirurgicznego leczenia w przypadkach małych guzów nerek, szczególnie atrakcyjną dla osób obciążonych innymi poważnymi problemami zdrowotnymi. Ciągle brakuje jednak wieloletnich obserwacji chorych poddanych zabiegowi i nieznana jest długoterminowa skuteczność onkologiczna zabiegu.

Celem naszej pracy jest przedstawienie sześciolletnich doświadczeń w zastosowaniu przezskórnej TA w leczeniu guzów nerek.

Materiał i metody

W okresie od lipca 2002 do sierpnia 2008 roku wykonano pod kontrolą ultrasonograficzną (USG) sto trzy przezskórne zabiegi TA (tab. I). Do zabiegu zakwalifikowano chorych w wieku od 18 do 84 lat, (śr. 67 lat) z guzem nerki o średnicy od 17 do 59 mm (śr. 35 mm), nienaciekającym wnęki narządu. Zmiany, przeważnie egzofityczne, zlokalizowane były najczęściej

w okolicy dolnego bieguna nerki. Ośmiu chorych przekroczyło osiemdziesiąty rok życia. U większości występowały przeciwwskazania internistyczne do operacji, część z nich nie akceptowała dializoterapii po wycięciu jedynej sprawnej nerki. U trzydziestu jeden chorych (30%) guz występował w jedynej nerce, jeden chory z drugą zdrową nerką nie wyraził zgody na usunięcie chorej nerki. U czterech chorych kwalifikujących się do operacji chirurgicznej wykonano przezskórny zabieg TA, ponieważ nie wyrazili oni zgody na lumbotomię zwiadowczą, mimo podejrzanych zmian w badaniach obrazowych; u czterech – z powodu angiomyolipoma (AML).

Chorych do zabiegu kwalifikowano na podstawie badań klinicznych i obrazowych. Wykonywano USG jamy brzusznej oraz tomografię komputerową (TK) przed i po podaniu niejonowego środka cieniującego. Po podaniu 100 ml środka kontrastowego (2,5-4,5 ml/s) oceniano nerki w fazie korowo-rdzeniowej oraz nefrograficznej. Zmiany kwalifikowane do TA ulegały w TK wzmocnieniu kontrastowemu powyżej 20 jednostek Hounsfielda. W przypadku wątpliwości diagnostycznych oraz u większości chorych kwalifikowanych do TA w 2008 r., tuż przed zabiegiem wykonywano biopsję rdzeniową guza.

Stosowano system monopolarny Cool-tip Tyco (Tyco-Valleylab, Boulder, Colo., USA; 17-G, o długości 20 cm z termicznie aktywną 20 mm sondą) lub (przy dwóch zabiegach) bipolarny Celon Olympus (Medical and Industrial Equipment, Southend-on-Sea, Essex, UK; 18-G, o długości 20 cm z termicznie aktywną 20 lub 30 mm sondą). Wszystkie zabiegi wykonywano pod kontrolą USG (głowicą typu konweks – 3,5 MHz).

Do TA użyto igieł (sond) pojedynczych (osiągany obszar ablacji 0,8-3,5 cm), stosując jedno lub więcej wkłuc. Iglę umieszczano, tak aby przechodziła przez największy wymiar zmiany. W guzach o średnicy poniżej 30 mm stosowano jedną sondę. Przy większych zmianach przed rozpoczęciem ablacji w guzie umieszczano dwie igły oddalone od siebie o około 1,5 cm. Wykonywano ablację na zmianę: pierwszą, a następnie drugą igłą. Zabiegi trwające od 10 do 15 minut, przeprowadzane w znieczuleniu dożylnym – fentanyl (0,1-0,15 mg), midazolam (2-3 mg), propofol (100-150 mg) bez intubacji, przerywano po uzyskaniu temperatury powyżej 70°C w centralnej części guza. Następnie wstrzykiwano 10 ml 0,5% bupiwakainy w okolicę torebki nerkowej w celu wyłączenia bólu w pierwszych kilku godzinach po zabiegu. Koagulacja kanału wkłucia była ostatnim etapem TA. Chorzy po zabiegu otrzymywali antybiotyk przez 3-5 dni oraz leki przeciwbólowe w zależności od potrzeby.

Skuteczność TA oceniano na podstawie badań obrazowych: tomografii komputerowej z trójwymiarową rekonstrukcją (TK)-3D, wykonywanej szesnastorzędownym tomografem komputerowym miesiąc po zabiegu, a potem co sześć miesięcy. Nieobecność wzmocnienia kontrastowego w zmianie po TA uznawano za skuteczny wynik leczenia. Gdy guz ulegał po zabiegu wzmocnieniu kontrastowemu (niedostateczny stopień zniszczenia tkanki nowotworowej), TA powtarzano. Ze wzmacniających się obszarów nie pobierano materiału biopsyjnego. U chorych z jedyną nerką czynność narządu po zabiegu oceniano oznaczając stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy krwi.

Wyniki

W średnim trzydziestomiesięcznym okresie obserwacji grupy chorych kontrolowanych od 6 do 72 miesięcy dziewięćdziesiąt

osiem guzów (94%) nie uległo wzmocnieniu kontrastowemu po jednym zabiegu TA (tab. I). W pozostałych pięciu zmianach (6%) z powodu utrzymującego się wzmocnienia kontrastowego guza lub niejednoznacznego obrazu w TK, TA powtórzono uzyskując satysfakcjonujący wynik leczenia. Wszystkie zmiany, w których powtarzano zabieg, miały średnicę powyżej 34 mm (śr. 47 mm).

Nie zaobserwowano powikłań w dziewięćdziesięciu dziewięciu zabiegach (96%). Chorzy zabieg znosili dobrze i nie zgłaszali istotnych dolegliwości bólowych. Większość mogła opuścić szpital w pierwszej dobie po zabiegu. Jeden chory z jedyną nerką po upływie tygodnia od TA wymagał kilkakrotnej dializoterapii i następnie wytworzenia okresowej przetoki nerkowej z powodu bezmoczności, gorączki, mocznicy oraz hiperkaliemii. Obecnie, tj. po upływie 48 miesięcy od zabiegu, mierniki czynności nerek są u tego chorego prawidłowe. U dwóch chorych wystąpił przejściowy wzrost stężenia mocznika i kreatyniny oraz gorączka do 38,5°C. U chorej po TA w AML wystąpił uporczywy nerwoból, później rozpoznano u niej półpasiec. W żadnym przypadku nie zaobserwowano krwawienia, uszkodzenia przewodu pokarmowego ani innych istotnych powikłań. Chorzy z jedyną nerką nie wymagają dializoterapii.

Wśród obserwowanych chorych jeden zmarł z powodu raka trzustki. U jednego rozpoznano przerzut do nadnercza po stronie operowanej. Gruczoł usunięto i wykonano tumorektomię zmiany w nerce po TA. W badaniu histopatologicznym opisano martwicę tkanki nowotworowej poddanej TA i nie wykryto komórek nowotworowych (ryc. 1-3).

Okresowo wykonywane badania kliniczne, laboratoryjne i obrazowe u pozostałych chorych wykazały stabilizację choroby i nie ujawniły wznowy nowotworu w nerce.

Dyskusja

Upowszechnianie się dokładnych metod obrazowania sprawia, że wykrywalność bezobjawowych klinicznie nowotworów (tzw. incydentaloma) wzrasta. Według niektórych doniesień aż 20% przypadkowo rozpoznanych guzów nerek o średnicy poniżej 4 cm to zmiany łagodne. Coraz częściej sugeruje się również, że małe nowotwory nerek rzadziej wykazują histologiczne cechy złośliwości [5,6,7] oraz nie prowadzą do powstania przerzutów. Obserwowany powolny wzrost guzów nerek (3-4 mm/rok) jest kolejnym argumentem za wdrażaniem mniej inwazyjnych metod leczenia, szczególnie w przypadku nowotworów rozpoznanych u starszych, wielokrotnie dodatkowo obciążonych zdrowotnie chorych.

Wykazana przy małych guzach nerek (<4 cm) porównywalna skuteczność onkologiczna (mierzona dziesięcioletnią przeżywalnością swoistą dla nowotworu) zabiegów nerkooszczędzających typu NSS (nephron-sparing surgery) z nefrektomią [8] zrewolucjonizowała w ubiegłej dekadzie postępowanie w nowotworach nerek.

Celem wykonania zabiegu NSS (i jego zaletą) jest zachowanie funkcji narządu, co jest szczególnie ważne dla chorych z długą perspektywą życia.

Ostatnie lata cechuje poszukiwanie metod równie skutecznych i jeszcze mniej inwazyjnych niż NSS. Techniki o małej inwazyjności, m.in. przezskórna TA (pTA), skracające okres rekonwalescencji, wymagają z reguły znacznie mniejszych nakła-



Ryc. 1-3. Makroskopowe zmiany po przezskórnej termoablacji (pTA) guza nerki. W badaniu histopatologicznym opisano martwicę tkanki guza oraz nie stwierdzono wznowy procesu nowotworowego.

Fig. 1-3. Macroscopic changes following percutaneous radiofrequency ablation (pRFA) of a kidney tumour. Pathological findings revealed tumour tissue necrosis and no recurrence.

dów finansowych, a często również prowadzą do ograniczenia liczby powikłań oraz śmiertelności. Pandharipande i wsp. [9] wykazali, że koszt pTA (przy małych guzach nerek) jest znacznie niższy (o kilka tysięcy USD) od operacji typu NSS, przy zachowanej skuteczności terapeutycznej. Dodatkową bardzo istotną zaletą zabiegu jest możliwość wykonania pTA nawet w trybie ambulatoryjnym (na naszym oddziale – przeważnie w ramach hospitalizacji jednodniowej).

Liczba opisywanych po pTA powikłań jest niewielka (tab II). Bandi i wsp., porównując zabieg przezskórny z TA laparoskopową, wykazali, że w pTA występuje mniej powikłań oraz skróceniu ulega czas rekonwalescencji [10]. Ciężkie powikłania: krwawienia [11-13], przeciekanie moczu, zwężenie połączenia miedniczkowo-moczowodowego [14], niedrożność porażenna jelit czy zawał nerki (w wyniku uszkodzenia tętnicy segmentarnej) [15] zdarzały się wyjątkowo rzadko i, jak sądzimy, mogły być związane z początkowo niewielkim doświadczeniem operatorów w zabiegach przezskórnych. Wśród drobnych powi-

kłań pTA wymienia się parestezje oraz dolegliwości w okolicy operowanej (obserwowane u poniżej 5% chorych). Opisywano również, utrzymujący się nawet przez kilka dni po pTA, tzw. syndrom poablacyjny (nudności, wymioty, bóle mięśni, złe samopoczucie), występujący według Carrafiello i wsp. [16] nawet u jednej trzeciej chorych poddanych zabiegowi. Według naszych obserwacji podobne niespecyficzne objawy po pTA w małych egzofitycznych guzach występują znacznie rzadziej, tj. u pojedynczych chorych. Znikoma liczba powikłań po naszych zabiegach może wynikać z tego, że wszystkie zostały wykonane przez jednego urologa z dużym doświadczeniem w zakresie ultrasonografii zabiegowej. Opisywano metody zapobiegania poważnym powikłaniom TA. Na przykład Rouviere i wsp. [17] w celu uniknięcia uszkodzenia UKM podczas ablacji chłodziłi UKM zimną solą fizjologiczną. W ten sposób mogli przeprowadzić z dobrym skutkiem zabieg TA nawet w przypadku guzów oddalonych jedynie o 1,5 cm od kielichów.

pTA stosowana była do niedawna głównie u chorych z małym guzem w nerce jedynej z towarzyszącymi przeciwwskazaniami do zabiegu operacyjnego. Dodatkowo stanowiła atrakcyjne rozwiązanie terapeutyczne dla chorych w wieku podeszłym, z genetycznie uwarunkowaną predyspozycją do mnogich i nawracających jasnokomórkowych guzów nerek (w przebiegu choroby von Hippel-Lindau'a) oraz dotkniętych stwardnieniem guzowatym (TS – tuberous sclerosis), tzw. chorobą Bourneville'a-Pringle'a (wrodzoną skłonnością do guzów typu angiomyolipoma – AML). pTA była również z dobrym skutkiem stosowana w leczeniu pozostałych guzów typu AML [18] oraz w guzach powstałych w nerce przeszczepionej [19]. Obecnie coraz częściej proponuje się pTA również chorym, głównie starszym, ze zdrową drugą nerką. Poważnym ograniczeniem metody jest jednak brak długoterminowych obserwacji skuteczności zabiegu – pierwszą pTA w guzie nerki wykonano w 1997 roku. Dlatego według obecnych standardów pTA nie powinna być postępowaniem z wyboru u osób młodych, pozbawionych poważnych współistniejących chorób. Nie należy zapominać, że istnieją chorzy, którzy chcąc uniknąć postępowania chirurgicznego, wybierają pTA.

Sądzymy również, że pTA jest dobrą metodą postępowania z AML, zwłaszcza w przebiegu TS (jeden przypadek wśród naszych chorych). W TS [20] dochodzi bowiem wielokrotnie do istotnego i bardzo szybkiego około 20% przyrostu objętości guza w ciągu roku. Ponadto, proces nowotworowy ma często charakter wielogniskowy i w związku z tym ważna jest ablacja guza z oszczędzeniem jak największej ilości zdrowego mięszu nerki.

TA można wykonywać przezskórnie pod kontrolą USG, TK, rezonansu magnetycznego (RM), laparoskopowo oraz śródoperacyjnie. Przezskórnie wykonuje się zabieg najczęściej

Tab. I. Charakterystyka chorych oraz guzów nerek poddanych termoablacji. Wyniki leczenia.

Table I. Characterization of patients and tumours undergoing radiofrequency ablation. Treatment results.

Guzy (liczba)	103
Powtórne zabiegi T-A	5
Wiek chorych (lata)	18 – 84 (śr. – 67)
Wielkość guza (mm)	17 – 59 (śr. – 35)
Czas obserwacji (miesiące)	6 – 72 (śr. – 30)
Nerka jedyna	31
Angiomyolipoma	4
Powikłania	4

wykorzystując TK. Zaletą USG jest powszechna dostępność i możliwość przeprowadzenia TA na oddziale urologicznym. Niestety, żadna z obecnych metod obrazowania nie pozwala na ocenę zabiegu w czasie rzeczywistym. Ostatnio przedstawiono co prawda obiecujące wyniki wykorzystania wirtualnego USG (RVS – real-time virtual ultrasonography) [21] do śledzenia zmian zachodzących w guzie podczas ablacji. RVS polega jednak na użyciu nowoczesnej i drogiej aparatury medycznej, co wymaga lepszego poznania tych urządzeń. Nadzieję na poprawę jakości kontroli zabiegów monitorowanych za pomocą USG stwarzają również ultrasonograficzne środki kontrastowe [22]. Wydają się one szczególnie przydatne w ocenie efektu zabiegu – zakresu ablacji tkanki nowotworowej.

Carey i wsp. w wykonywanych laparoskopowo w pTA i w TA wykorzystywali sondy TA do kontrolowania temperatury na obwodzie guza [23]. Wykonany zabieg określili jako TA w czasie rzeczywistym. Wydaje nam się, że przeprowadzona w ten sposób ablacja jest bardziej precyzyjna; umożliwia uzyskanie planowanej temperatury (>70°C) w peryferyjnej części guza. Nie wymaga też, poza kosztem użycia dodatkowej igły, drogiego sprzętu typu RVS. Wielokrotnie stosowaliśmy podobną technikę pTA [24]. Przy zabiegu z użyciem dwóch igieł oddalonych od siebie o około 1,5 cm każda z sond najpierw uczestniczyła w procesie TA, emitując energię wysokiej częstotliwości, a następnie służyła do pomiaru temperatury we wnętrzu guza. Uzyskany obszar ablacji był sumą objętości zniszczonej tkanki przez obie igły. Powstawał w ten sposób również korzystny efekt nakładania się zakresu działania sond, w literaturze angielskiej określany jako overlapping effect [3], który powinien dodatkowo poprawiać skuteczność zabiegu.

pTA, co wykazano w wielu pracach, jest bardzo dobrą metodą leczenia małych egzofitycznych guzów nerek. Skuteczność zabiegu, oceniana często jedynie metodami obrazowymi (głównie TK), przekracza w większości ośrodków 90%

Tab. II. Przezskórna termoablacja małych guzów nerek.

Table II. Percutaneous radiofrequency ablation of small renal masses.

Autor	Guzy (liczba)	Guz (śr. wymiar)	Obserwacja (miesiące)	Powikłania (drobne)	Skuteczność	Monitorowanie
Zagoria i wsp. [12]	125	2,7 cm	13,8	8	93 %	TK
Gervais i wsp. [11]	100	3,2 cm	27,6	11 (2 poważne)	<3 cm – 100% 3-5 cm – 92% >5 cm – 25%	TK, RM
Veltri i wsp. [13]	44	2,7 cm	19,4	8 (3 poważne)	89%	USG

(tab. II). W grupie naszych chorych (w średniej 2,5-letniej obserwacji) również zaobserwowaliśmy wysoką skuteczność TA, 100% w guzach o średnicy poniżej 34 mm. Coraz częściej porównuje się TA z krioablacją (KA). Wskazuje się na niewielką przewagę KA: wznowę miejscową i przerzuty raka nerki zaobserwowano odpowiednio u 4,6% (11,7% w TA) oraz u 1,2% (2,3% w TA) chorych [25]. Metaanalizie Kunkle i wsp. wiele można zarzucić, zwłaszcza w zakresie metodyki i analizy badań. Dużym nadużyciem wydaje się uznanie wzmocnienia kontrastowego po TA (najprawdopodobniej wynikającego z niecałkowitej ablacji guza) za równoznaczne ze wznową po częściowej nefrektomii (stąd gorsze wyniki TA i KA w porównaniu z NSS). W przypadku podejrzenia niekompletnego zniszczenia guza, zabieg TA łatwo i bezpiecznie można powtórzyć. Takie postępowanie było skutecznie wdrożone u pięciu chorych w opisywanej przez nas grupie, co nie świadczy o mniejszej skuteczności TA. Być może niewielka przewaga KA nad TA związana jest z możliwością śledzenia w czasie rzeczywistym zmian zachodzących podczas KA. Niewątpliwą zaletą TA jest znacznie krótszy czas trwania zabiegu, niższy koszt i większa dostępność aniżeli KA. O ile nam wiadomo, KA nie jest w Polsce jeszcze wykonywana.

Podkreślić należy, że ocena skutku TA za pomocą TK nie jest doskonała. W nielicznych badaniach (przy barwieniu NADH) opisano obecność żywych komórek nowotworowych w niewzmacniających się w TK guzach [26]. W innych pracach wykazywano, że wzmocnienie kontrastowe może wynikać z procesu zapalnego powstałego w wyniku TA, a nie rozrostowego. Kwestionowano również użyteczność zastosowania NADH jako wskaźnika wznowy procesu nowotworowego – dodatni wynik barwienia NADH w krótkim czasie od zabiegu może nie odzwierciedlać w rzetelny sposób procesów komórkowych i może być błędnie interpretowane jako wznowa [27].

Ze względu na ograniczenia obecnej diagnostyki obrazowej w ocenie charakteru nowotworów oraz skuteczności TA konieczne jest ścisłe przestrzeganie wskazań do zabiegu (przy sprawnych obu nerkach pTA w przypadku guzów nerek powinno się ograniczyć do osób z perspektywą życia krótszą niż dziesięć lat) oraz konieczna jest dalsza długoterminowa obserwacja chorych. W jednym z ośrodków amerykańskich rozpoczęto wykonywanie biopsji obszaru po pTA podczas kontrolnych TK. Wyniki zabiegu oceniono jako satysfakcjonujące.

TA śródoperacyjną lub laparoskopową stosuje się zwykle u chorych, u których przezskórny dostęp do guza jest trudny. Obie techniki umożliwiają dokładniejszą niż w zabiegu przezskórnym ocenę nerki oraz bardziej precyzyjne wprowadzenie igieł do chorej tkanki. Ze względu na opisywane uszkodzenia układu kielichowo-miedniczkowego (UKM) powinny być jednak zawsze dodatkowo monitorowane USG. Z założenia TA polega na ablacji zmienionej nowotworowo tkanki. Jeśli zabieg wykonany jest prawidłowo, guz ulega całkowitej martwicy i nie jest możliwa późniejsza ocena histopatologiczna preparatu. Badanie histopatologiczne dostarcza natomiast wielu ważnych informacji na temat charakteru guza i ma wartość prognostyczną, szczególnie ważną dla młodych chorych. Obecnie uważa się, że najgorsze rokowanie związane jest z jasnokomórkowymi nowotworami nerki. Dlatego, jak uważamy, przed ablacją powinno wykonywać się biopsję rdzeniową guza, mimo ograniczeń w dokładności diagnostycznej [28] (czułość badania – ok. 80%). Niestety, u większości leczonych przez nas chorych biopsja nerki

nie była wykonana, co uniemożliwia precyzyjną ocenę onkologicznego efektu TA. Jak wspomniano, około 20% małych zmian w nerkach ma charakter łagodny i nie wymaga leczenia. Nadal nie ma jednak metod pozwalających w zadowalający sposób określić przebieg i ewentualną progresję procesu nowotworowego. Być może część chorych obecnie poddawanych leczeniu zabiegowemu w przyszłości będzie można jedynie bacznie obserwować.

Wdrażane są także nowe, pochodne tradycyjnej, techniki TA. W celu uniknięcia krwawienia oraz umożliwienia oceny histopatologicznej guzów w naszym ośrodku wprowadzono i rozwinięto tzw. hemostatyczną metodę TA w nowotworach nerki [29]. Polega ona wyłącznie na ablacji kilkumilimetrowej warstwy tkanki wokół guza i następczym wyluszczeniu nieuszkodzonego termicznie nowotworu. W tak przeprowadzonych zabiegach (mimo niezamkniętej szypuły naczyniowej) nie obserwowaliśmy nigdy krwawienia z nerki, co jest dodatkową zaletą metody.

Bardzo ważne są aspekty techniczne zabiegu. W opisywanej grupie czas TA nigdy nie przekraczał piętnastu minut. Zastanawia średni trzydziestosześciodziesięciminutowy czas ablacji opisywany przez Kołodziejczyk i wsp. [30], zwłaszcza że średnica żadnego poddanego ablacji guza nie przekraczała 4 cm. Wątpliwości budzi leczenie w przypadku małych guzów nerki u chorych ocenianych jako 4 w skali ASA. Ponadto autorzy niniejszego opracowania są przekonani, że najlepszą pozycją dla chorego jest pozycja na boku. Nie ma, według nas, jak opisują autorzy wspomnianej pracy, konieczności stosowania tzw. przymusowej pozycji chorego – nieruchomo na brzuchu. Takie ułożenie z pewnością ułatwia wykonanie zabiegu operatorowi, ale jest wysoce niekomfortowe dla chorego. Uważamy również, że TA jest zabiegiem „stworzonym” do krótkotrwałego znieczulenia ogólnego i ten rodzaj znieczulenia jest zalecany. Przeprowadzanie zabiegu jedynie w znieczuleniu nasiękowym wydaje się niewystarczające jako jedyny typ znieczulenia, gdyż nie eliminuje bodźców nocyceptywnych oraz nieuniknionej reakcji stresowej związanej z zabiegiem. Nie powinno być zatem stosowane nawet eksperymentalnie w tego rodzaju zabiegach.

Wnioski

Przezskórna TA jest minimalnie inwazyjną, bezpieczną i skuteczną metodą leczenia chorych na nowotwory nerki. TA ma największą skuteczność w przypadku małych, obwodowo położonych, egzofitycznych guzów. TA może być postępowaniem z wyboru u chorych z jedną nerką, u chorych, u których występują przeciwwskazania internistyczne i anesteziologiczne do nefrektomii oraz u osób dotkniętych chorobą von Hippel-Lindau'a lub Bourneville'a-Pringle'a. Czas hospitalizacji jest krótki, a koszt zabiegu znacznie niższy od postępowania chirurgicznego. Mimo bardzo zachęcających wyników, konieczna jest dalsza długoterminowa obserwacja chorych oraz histopatologiczna i radiologiczna ocena wykonanych zabiegów.

Ważna, naszym zdaniem, jest również akceptacja metod mało inwazyjnych przez środowisko urologiczne i chirurgiczne. Pozostawienie potencjalnie złośliwej tkanki nowotworowej *in situ*, nawet gdy jest ona zniszczona, może budzić wątpliwości. Z drugiej strony, uniknięcie wielu powikłań, krótki czas zabiegu i hospitalizacji oraz niemal natychmiastowy powrót chorych

do pełnej aktywności przemawiają za dalszym rozwijaniem technik o znikomej inwazyjności.

Piśmiennictwo / References

1. Van PH, Dilen K, Baert L: *Incidental renal cell carcinoma and nephron sparing surgery*. *Curr Opin Urol* 2001, 11 (3), 281-286.
2. Berger A, Crouzet S, Canes D, Haber GP, Gill IS: *Minimally invasive nephron-sparing surgery*. *Curr Opin Urol* 2008, 18 (5), 462-466.
3. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR: *Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance*. *AJR Am J Roentgenol* 2000, 174 (2), 323-331.
4. Zlotta AR, Wildschutz T, Raviv G et al: *Radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) is a possible new modality for treatment of renal cancer: ex vivo and in vivo experience*. *J Endourol* 1997, 11 (4), 251-258.
5. Krejci KG, Blute ML, Chevillie JC et al: *Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: clinicopathologic features predictive of patient outcome*. *Urology* 2003, 62 (4), 641-646.
6. Krejci KG, Leibovich BC: *Should there be a size limit for elective nephron-sparing surgery?* *Curr Urol Rep* 2003 4 (1), 121-129.
7. Remzi M, Katzenbeisser D, Waldert M et al: *Renal tumour size measured radiologically before surgery is an unreliable variable for predicting histopathological features: benign tumours are not necessarily small*. *BJU Int* 2007, 99 (5), 1002-1006.
8. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC: *Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup*. *J Urol* 2000, 63 (2), 442-445.
9. Pandharipande PV, Gervais DA, Mueller PR et al: *Radiofrequency ablation versus nephron-sparing surgery for small unilateral renal cell carcinoma: cost-effectiveness analysis*. *Radiology* 2008, 248 (1), 169-178.
10. Bandi G, Hedican S, Moon T et al: *Comparison of postoperative pain, convalescence, and patient satisfaction after laparoscopic and percutaneous ablation of small renal masses*. *J Endourol* 2008, 22 (5), 963-967.
11. Gervais DA, McGovern FJ, Arellano RS et al: *Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part 1, Indications, results, and role in patient management over a 6-year period and ablation of 100 tumors*. *AJR Am J Roentgenol* 2005, 185 (1), 64-71.
12. Zagoria RJ, Traver MA, Werle DM et al: *Oncologic efficacy of CT-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas*. *AJR Am J Roentgenol* 2007, 189 (2), 429-436.
13. Veltri A, Calvo A, Tosetti I et al: *Experiences in US-guided percutaneous radiofrequency ablation of 44 renal tumors in 31 patients: analysis of predictors for complications and technical success*. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006, 29 (5), 811-818.
14. Johnson DB, Saboorian MH, Duchene DA et al: *Nephrectomy after radiofrequency ablation-induced ureteropelvic junction obstruction: potential complication and long-term assessment of ablation adequacy*. *Urology* 2003, 62 (2), 351-352.
15. Park BK, Kim CK, Lim HK: *Renal Infarction Resulting From Segmental Arterial Injury During Radiofrequency Ablation of Renal Tumor in Patient with a Single Kidney*. *Urology* 2008, 1.
16. Carrafiello G, Lagana D, Ianniello A et al: *Post-radiofrequency ablation syndrome after percutaneous radiofrequency of abdominal tumours: one centre experience and review of published works*. *Australas Radiol* 2007, 51 (6), 550-554.
17. Rouviere O, Badet L, Murat FJ et al: *Radiofrequency ablation of renal tumors with an expandable multitined electrode: results, complications, and pilot evaluation of cooled pyeloperfusion for collecting system protection*. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008, 31 (3), 595-603.
18. Prevo W, van den Bosch MA, Horenblas S: *Radiofrequency ablation for treatment of sporadic angiomyolipoma*. *Urology* 2008, 72 (1), 188-191.
19. Matevossian E, Novotny A, Vogelsang B et al: *Noninvasive therapy of incidental de novo renal cell carcinoma in a kidney allograft 12 years after transplantation: report of a case and review of literature*. *Transplant Proc* 2008, 40 (4), 915-917.
20. Harabayashi T, Shinohara N, Katano H et al: *Management of renal angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis complex*. *J Urol* 2004, 171 (1), 102-105.
21. Ukimura O, Mitterberger M, Okihara K et al: *Real-time virtual ultrasonographic radiofrequency ablation of renal cell carcinoma*. *BJU Int* 2008, 101 (6), 707-711.
22. Johnson DB, Duchene DA, Taylor GD et al: *Contrast-enhanced ultrasound evaluation of radiofrequency ablation of the kidney: reliable imaging of the thermolesion*. *J Endourol* 2005, 19 (2), 248-252.
23. Carey RI, Leveillee RJ: *First prize: direct real-time temperature monitoring for laparoscopic and CT-guided radiofrequency ablation of renal tumors between 3 and 5 cm*. *J Endourol* 2007, 21 (8), 807-813.
24. Salagierski M, Salagierski M, Salagierska-Barwińska A, Sosnowski M: *Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency ablation for kidney tumors in patients with surgical risk*. *Int J Urol* 2006, 13 (11), 1375-1379.
25. Kunkle DA, Uzzo RG: *Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass: a meta-analysis*. *Cancer* 2008, 113 (10), 2671-2680.
26. Michaels MJ, Rhee HK, Mourtzinou AP et al: *Incomplete renal tumor destruction using radio frequency interstitial ablation*. *J Urol* 2002, 168 (6), 2406-2409.
27. Stern JM, Anderson JK, Lotan Y et al: *Nicotinamide adenine dinucleotide staining immediately following radio frequency ablation of renal tumors- is a positive stain synonymous with ablative failure?* *J Urol* 2006, 176 (5), 1969-1972.
28. Dechet CB, Zincke H, Sebo TJ et al: *Prospective analysis of computerized tomography and needle biopsy with permanent sectioning to determine the nature of solid renal masses in adults*. *J Urol* 2003, 169 (1), 71-74.
29. Salagierski M, Salagierski M: *Haemostatic radiofrequency ablation assisted partial nephrectomy: is radiofrequency energy a viable solution?* *Urol Int* 2008, 81 (1), 77-81.
30. Kołodziejczyk E, Matuszewski M, Krajka K: *Porównanie rodzajów znieczulenia zastosowanego podczas zabiegów termoablacji guzów nerek u chorych z dużym ryzykiem operacyjnym*. *Urol Pol* 2006, 59, 3.

Adres do korespondencji / Correspondence

Marek Salagierski
II Klinika Urologii UM
ul. Pabianicka 62
93-513 Łódź
tel. (042) 689 52 11
msalagierski@yahoo.com

Laparoskopowa adrenalektomia – ocena bezpieczeństwa operacji na podstawie doświadczeń jednego ośrodka

Laparoscopic adrenalectomy – safety assessment based on single center experience

Tomasz Szydełko¹, Monika Bonczyk¹, Jarosław Kasprzak¹, Wojciech Apoznański², Tadeusz Niezgoda¹, Janusz Dembowski¹, Anna Kołodziej¹, Romuald Zdrojowy¹

¹Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu

²Katedra i Klinika Chirurgii i Urologii Dziecięcej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Słowa kluczowe/key words

nadnercze ► adrenalektomia ► laparoscopia
adrenal gland ► adrenalectomy ► laparoscopy

Streszczenie

Cel pracy. Celem pracy jest ocena śród- i pooperacyjnych powikłań obserwowanych u chorych poddanych laparoskopowej adrenalektomii z powodu nowotworu nadnercza.

Material i metoda. Trzydziestu pięciu chorych poddano adrenalektomii laparoskopowej w okresie od stycznia 2002 roku do września 2008 roku. Dostęp przezotrzewnowy zastosowano w 21 przypadkach, pozaotrzewnowy w 14. Średni wiek chorych wyniósł 51 lat. Wskazaniem do zabiegu były wszystkie nowotwory czynne hormonalnie. Guzy hormonalnie nieczynne operowano, jeśli ich średnica przekraczała 4 cm lub jeśli obserwowano ich wzrost w kolejnych badaniach obrazowych wykonywanych co 6 miesięcy (USG, TK). W trakcie diagnostyki przedoperacyjnej guz chromochłonny rozpoznano pięciokrotnie, zespół Conna – u dwóch pacjentów, a zespół Cushinga u jednego. W pozostałych przypadkach nie wykazano aktywności hormonalnej nowotworu.

Wyniki. Średni czas operacji wyniósł 150 min. Jedną pacjentkę wymagała przetoczenia krwi w okresie pooperacyjnym. Konwersję do operacji otwartej wykonano dwukrotnie. Nie obserwowano istotnych powikłań po zabiegu. Średni czas pobytu chorego w szpitalu po operacji wyniósł 6 dni.

Wnioski. Laparoskopowa adrenalektomia jest bezpieczną metodą leczenia nowotworów nadnercza.

Summary

The aim of the study. The aim of the study was to describe the complications after laparoscopic adrenalectomies performed in patients with tumors of the adrenal gland.

Material and methods. From January 2002 to September 2008, 35 laparoscopic adrenalectomies were performed. Transperitoneal access was used in 21 cases, retroperitoneal – in 14. The average patients' age was 51. The indication for the surgery was a hormonally active tumour. Non-active tumours were operated on if they were bigger than 4 cm in diameter or if they were found to be gradually increasing in successive imaging studies carried out every 6 months (USG, TK). Pre-operatively a pheochromocytoma was diagnosed in 5 cases, the Conn syndrome was recognized in 2 patients and the Cushing syndrome in one case. In the remaining cases tumours were identified as non-active.

Results. The mean operative time was 150 minutes. One patient had to be transfused after the procedure. There were two open conversions. We did not observe any serious postoperative complications. The mean hospital stay was 6 days.

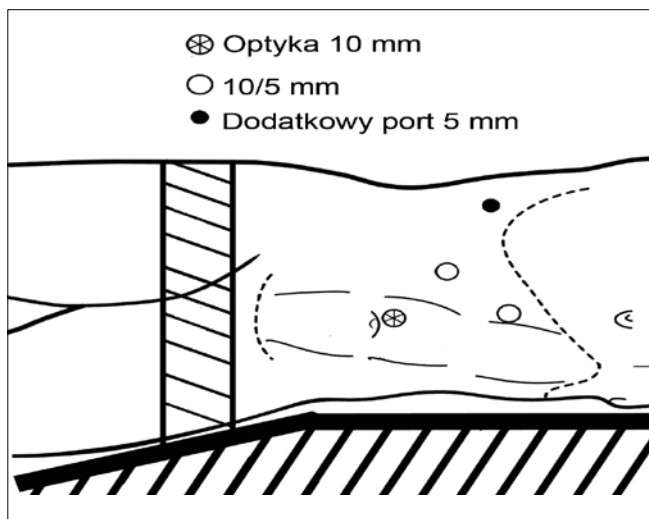
Conclusions. Laparoscopic adrenalectomy is a safe and efficacious procedure.

Wprowadzenie

W 1992 roku ukazało się pierwsze doniesienie dotyczące laparoskopowego usunięcia guza nadnercza. Jego autorami byli Gagner, Lacroix i Bolte [1]. Od tego czasu opublikowano wiele artykułów analizujących wskazania i przeciwwskazania do tej operacji. Mimo że żadna z prac porównujących zabiegi wykonane metodą otwartą i laparoskopową nie była rando-

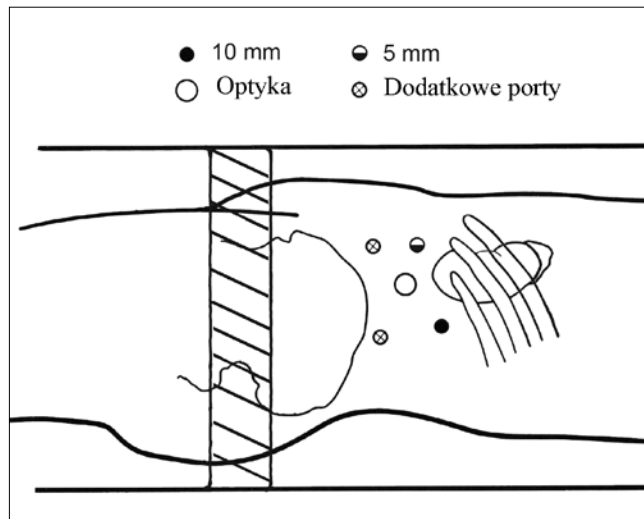
mizowana i prospektywna, w wielu ośrodkach urologicznych laparoskopowa adrenalektomia jest dziś rutynowo wykonywaną procedurą, a niektórzy urolodzy uważają ją za złoty standard w leczeniu guzów nadnercza [2,3].

Laparoscopia wydaje się najlepszą techniką chirurgiczną w przypadku adrenalektomii, nie wymaga bowiem rozległego nacięcia powłok w celu usunięcia niewielkiego narządu. Dodatkowo zastosowanie optyki i toru wizyjnego zapewnia



Ryc. 1. Ułożenie trokarów do laparoskopowej adrenaektomii przezotrzewnowej.

Fig. 1. Port placement for right transperitoneal adrenalectomy.



Ryc. 2. Adrenaektomia retroperitoneoskopowa – ułożenie trokarów.

Fig. 2. Port placement for left retroperitoneal adrenalectomy

doskonały wgląd w pole operacyjne, które w trakcie klasycznych operacji jest trudno dostępne. Po operacjach laparoskopowych obserwowano mniejszą niż po zabiegach klasycznych utratę krwi, mniejsze dolegliwości bólowe, mniejsze zużycie środków narkotycznych, mniejszą liczbę powikłań pooperacyjnych, krótszy pobyt w szpitalu i szybszy okres powrotu do zdrowia [4,5].

Panuje powszechna zgoda, że adrenaektomię należy wykonać w przypadku nowotworów hormonalnie czynnych, guzów o typie *incidentaloma*, jeśli ich średnica przekracza 4 cm oraz nowotworów mniejszych niż 4 cm, ale, jak wykazują kolejne badania kontrolne, powiększających się [6]. Kontrowersje dotyczą natomiast wielkości zmienionego chorobowo narządu, który można usunąć stosując technikę minimalnie inwazyjną oraz wskazań do laparoskopii u pacjentów z podejrzeniem procesu złośliwego.

Laparoskopia zyskuje dziś w Polsce coraz więcej zwolenników wśród chirurgów i urologów. Autorzy postanowili zatem podzielić się doświadczeniami dotyczącymi adrenaektomii laparoskopowej, analizując powikłania śródoperacyjne i pooperacyjne u chorych operowanych tą techniką w Klinice Urologii i Onkologii Urologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu.

Materiał i metoda

Pacjenci

Przeanalizowano protokoły operacyjne i historie chorób pacjentów poddanych adrenaektomii laparoskopowej od stycznia 2002 roku do września 2008 roku. Wszystkie zabiegi zostały wykonane przez dwóch urologów (T.Sz, J.K.). Ogółem operowano trzydziestu pięciu pacjentów (21 kobiet, 14 mężczyzn). Średni wiek chorych wyniósł 51 lat. Adrenaektomię prawostronną wykonano dziewiętnaście razy, lewostronną – szesnaście razy. Wszyscy pacjenci poddani byli przed operacją badaniom w Klinice Endokrynologii AM we Wrocławiu w celu określenia hormonalnej czynności nowotworu. Guz chromochłonny rozpoznano pięciokrotnie, zespół Conna u dwóch pacjentów, a zespół Cushinga – u jednego. W pozostałych przypadkach nie wykazano aktywności hormonalnej nowotworu. Wśród pacjentów operowanych z powodu guza niewykazującego czynności hormonalnej w jednym przypadku rozpoznano przerzut raka

oskrzela. U innej chorej w trakcie zabiegu stwierdzono lity naciek nowotworu na górny biegun nerki i zdecydowano się wykonać laparoskopową resekcję tego bieguna. W tym przypadku histopatolog rozpoznał w preparacie raka nerkowokomórkowego. Chorą operowano zatem, biorąc widoczny w badaniu USG i TK guz górnego bieguna nerki za guz nadnercza. Pozostałe przypadki nieczynnych hormonalnie nowotworów nadnercza stanowiły gruczolaki. Wielkość usuniętego nowotworu wahała się od 1 do 9 cm (średnio 4,5 cm).

Wskazaniem do adrenaektomii laparoskopowej były wszystkie nowotwory czynne hormonalnie. Guzy hormonalnie nieczynne operowano, jeśli ich średnica przekraczała 4 cm lub jeśli obserwowano ich wzrost w kolejnych, wykonywanych co sześć miesięcy, badaniach obrazowych (USG, TK). Do operacji zakwalifikowano również pacjenta z podejrzeniem przerzutu do nadnercza raka oskrzela.

Technika operacyjna

Adrenaektomię laparoskopową wykonywano stosując dostęp przez- lub pozaotrzewnowy. O wyborze decydowała przeszłość chirurgiczna chorego. Jeśli pacjent poddany był uprzednio operacji w jamie otrzewnowej, decydowano się na dostęp pozaotrzewnowy. Adrenaektomie lewostronne wykonywano chętniej z dostępu zaotrzewnowego, prawostronne operowano zwykle przezotrzewnowo. W przypadkach guzów o typie *pheochromocytoma* operowano wyłącznie przezotrzewnowo. Dostęp przezotrzewnowy zastosowano w dwudziestu jeden przypadkach, pozaotrzewnowy w czterestu.

Do operacji przezotrzewnowej pacjenta układano na stole operacyjnym pod kątem 45° na boku przeciwnym do operowanego. Dostęp do jamy brzusznej uzyskiwano po wykonaniu minilaparotomii sposobem Hassona, w linii środkowej, powyżej pępka. Wprowadzony w tym miejscu 10 mm trokarz przeznaczony był dla optyki o kącie patrzenia 30°. Kolejne trzy trokary wprowadzano do jamy otrzewnowej pod kontrolą wzroku. Ich rozmieszczenie ilustruje rycina 1.

Zabieg rozpoczynano od nacięcia otrzewnej bocznie od zgięcia wątrobowego lub śledzionowego okrężnicy. Po uwolnieniu zgięcia jelita grubego docierano do przestrzeni zaotrzewnowej. Operując po stronie prawej szeroko odstawiano przednią

powierzchnię żyły głównej dolnej i posuwając się ku górze lokalizowano guz nadnercza, położony przyśrodkowo od górnego bieguna nerki. Uwalniając stopniowo dolną i przyśrodkową powierzchnię nadnercza, docierano do żyły nadnerczowej. Po założeniu dwóch klipsów od strony żyły głównej i jednego po stronie nadnercza przecinano żyłę nadnerczową. W kolejnych etapach zabiegu uwalniano nadnercze od strony górnej i bocznej. Podczas operacji lewostronnej, po nacięciu powięzi Gerota kierowano się bezpośrednio na górny biegun nerki, lokalizowano żyłę nadnerczową w miejscu jej połączenia z lewą żyłą nerkową, klipsowano i przecinano. Liczne drobne naczynia zaopatrujące operowany narząd koagulowano bipolarną pęsetą koagulacyjną, przecinano nożem ultradźwiękowym lub zamykano urządzeniem LigaSure. Po uwolnieniu nadnercza dokładnie kontrolowano łożę po usuniętym narzędziu i bipolarną pęsetą koagulowano krwawiące drobne naczynia krwionośne. Nadnercze wprowadzano do specjalnego worka i usuwano na zewnątrz przez otwór w powłokach nad pępkiem, po trokarze 10 mm. W łożu po nadnerczu pozostawiano dren Redona. Rany po trokarach 10 mm zszywano dwuwarstwowo. Na otwory po trokarach 5 mm zakładano tylko szwy skórne.

Do operacji z dostępu zaotrzewnowego chorego układano na boku przeciwnym do operowanego z maksymalnym wygięciem okolicy lędźwiowej. Zabieg rozpoczynano od dwucentymetrowego nacięcia powłok w połowie odległości między końcem ostatniego żebra i brzegiem talerza kości biodrowej. Dostęp do okolicy zaotrzewnowej uzyskiwano przez rozpreparowanie mięśni palcem lub tępym narzędziem. Do wytworzonej tym sposobem przestrzeni wprowadzano trokar 10 mm, na końcu którego przywiązywano rękawiczkę chirurgiczną z obciążeniami palcami. Tak wytworzony balon był wypełniany solą fizjologiczną do objętości 600-800 ml. Pięciomilimetrowy trokar umieszczano poniżej łuku żebrowego w linii pachowej przedniej, kontrolując jego pozycję palcem wskazującym, wsuniętym do przestrzeni zaotrzewnowej przez uprzednio wytworzony otwór. Trokar 10 mm wprowadzano w linii pachowej tylnej. Typowe ułożenie trokarów przedstawia ryc. 2.

Po umieszczeniu narzędzi w przestrzeni zaotrzewnowej szeroko nacinano powięź Gerota docierając do tkanki tłuszczowej otaczającej nerkę i nadnercze. Po uwolnieniu w jednym bloku górnego bieguna nerki wraz z nadnerczem przecinano tłuszcz okołonerkowy i lokalizowano guz. Po jego całkowitym uwolnieniu, w końcowym etapie operacji klipsowano i przecinano żyłę nadnerczową. Żyła nadnerczowa jest jedynym naczyniem, które ze względu na swoją średnicę wymagało zaopatrzenia klipsami. Wszystkie pozostałe naczynia nadnercza przecinano po uprzedniej koagulacji. Nadnercze wraz z guzem usuwano w worku laparoskopowym przez otwór po dolnym 10 mm trokarze.

Zabieg kończyło wprowadzenie do przestrzeni zaotrzewnowej drenu Redona.

Ranę po najniższym położonym trokarze zszywano dwuwarstwowo; pozostałe dwa otwory zamykano szwami skórnymi. Dren usuwano, kiedy ilość odprowadzanej przez niego wydzieliny była mniejsza niż 50 ml na dobę.

Wyniki

Konwersję do operacji otwartej wykonano dwukrotnie. W jednym przypadku jej przyczyną było krwawienie z guza, do którego doszło w trakcie jego uwalniania z rozległych zmian

bliznowatych otaczających górny biegun nerki. Do drugiej konwersji doszło podczas operacji chorego z podejrzeniem zmiany przerzutowej. Trudności w uwolnieniu dużego guza, sięgającego dolnym biegunem do wnęki nerki, skłoniły operatora do kontynuacji zabiegu techniką klasyczną. Najkrótsza operacja trwała 105 minut, najdłuższa 210 (średnio 150 min). Przetoczenia krwi w okresie pooperacyjnym wymagała tylko jedna pacjentka (4 jedn. ME). Nie obserwowano istotnych powikłań pooperacyjnych. U dwóch chorych (w tym jedna chora wymagająca przetoczenia ME) obserwowano krwiak w łożu po nadnerczu, niewymagający rewizji chirurgicznej. Czterokrotnie obserwowano wyższe temperatury ciała powyżej 38°C, przy czym u jednej pacjentki przyczyną gorączki była prawdopodobnie infekcja wirusowa górnych dróg oddechowych. Czas pobytu w szpitalu po operacji wahał się od czterech do piętnastu dni (średnio sześć dni).

Dyskusja

W ciągu ostatnich kilku lat wyjaśniono wiele wątpliwości związanych z zastosowaniem techniki laparoskopowej w leczeniu nowotworów nadnercza. Wybór dostępu – przetotrzewnowego czy pozaotrzewnowego – zależy od indywidualnych preferencji operatora. Większość prac wykazuje, że wyniki leczenia, czas operacji, utrata krwi i liczba powikłań są dla obu technik operacyjnych porównywalne [2,7]. U chorych, uprzednio nieoperowanych z innych przyczyn, autorzy niniejszego doniesienia operują guzy prawego nadnercza przetotrzewnowo, lewego zaś – pozaotrzewnowo. Wybór metody wynika z różnicy długości prawej i lewej żyły nadnerczowej. Ponieważ w trakcie retroperitoneoskopii dostęp do tego naczynia uzyskuje się zwykle w końcowym etapie zabiegu, krótka, prawa żyła nadnerczowa może zostać uszkodzona w trakcie uwalniania guza. W naszym przekonaniu, bezpieczniej jest zatem, stosując dostęp przetotrzewnowy, odsłonić żyłę główną oraz zaklipsować i przeciąć dochodzącą do niej krótką żyłę nadnerczową już na początku zabiegu. Długa lewa żyła nadnerczowa pozwala na bezpieczne manipulowanie nadnerczem w trakcie jego uwalniania i może być zaopatrzona w końcowym etapie operacji retroperitoneoskopowej.

Szczególne zastrzeżenia wielu urologów budziło zastosowanie techniki laparoskopowej w przypadkach *pheochromocytoma*. Obawiano się, że wytwarzana w trakcie zabiegu odma może doprowadzić u pacjenta do kryzy nadciśnieniowej [6]. Prace analizujące wyniki leczenia guzów o typie *pheochromocytoma* wykazały jednak, że mimo, iż ciśnienie tętnicze w trakcie wytwarzania odmy wzrastało, można je było łatwo opanować lekami z grupy blokerów kanału wapniowego [8]. U żadnego z pacjentów operowanych przez autorów z powodu guza chromochłonnego nie odnotowano w trakcie zabiegu wzrostu ciśnienia skurczowego powyżej 200 mmHg. Wszyscy byli poddani operacjom z dostępu przetotrzewnowego, w trakcie których żyła nadnerczowa była zamykana klipsami przed przystąpieniem do uwalniania guza.

Zastosowanie techniki laparoskopowej w przypadkach, które na podstawie badań obrazowych budzą podejrzenie procesu złośliwego, jest nadal kontrowersyjne. Odsetek wznów po tego typu zabiegach waha się od 0% do 100% [9,10,11]. Warto jednak przypomnieć, że wznowa po operacjach klasycznych, oceniana w grupach przekraczających stu chorych, spotykana jest

z częstością znacznie przekraczającą 80% [10,12]. Uzasadniona zatem wydaje się zasada, że podejrzenie złośliwości nowotworu nadnercza nie wyklucza zastosowania techniki laparoskopowej, natomiast w razie jakichkolwiek trudności w trakcie zabiegu należy wykonać konwersję do operacji otwartej [6]. Autorzy w jednym tylko przypadku operowali nowotwór złośliwy nadnercza, który okazał się przerzutem raka oskrzela. W trakcie zabiegu zdecydowano się na konwersję z powodu kłopotów z wydzieleniem guza, którego dolny biegun sięgał naczyń wnęki nerki. Drugą konwersję wykonaliśmy z powodu krwawienia, do którego doszło z powodu uszkodzenia nadnercza w trakcie jego uwalniania z licznych zrostów. Krwawienie nie było intensywne, ale utrudniało orientację w polu operacyjnym i kontynuowanie zabiegu metodą laparoskopową wydawało się niebezpieczne.

Jak w przypadku wszystkich procedur laparoskopowych, początkowo długi czas potrzebny na wykonanie operacji znacznie się skraca w miarę nabywania doświadczenia przez operatora. Terachi i wsp. donoszą o skróceniu czasu zabiegu z początkowych 256 min do 177 min w grupie stu operowanych chorych [13]. W naszym materiale średni czas operacji wyniósł 150 minut i jest nieco krótszy od czasu podawanego przez innych autorów [2,14].

Trudno wy tłumaczyć stosunkowo długi czas pobytu naszych chorych w szpitalu po zabiegu. Biorąc pod uwagę niewielką liczbę powikłań pooperacyjnych, które mogłyby wpłynąć na wydłużony czas hospitalizacji, należy przyjąć, że czas ten wynikał z organizacji pracy szpitala.

Utrata krwi w trakcie operacji jest zwykle niewielka [2,3]. Tylko jeden z opisywanych pacjentów, pierwszy w serii operowanych, wymagał w okresie pooperacyjnym przetoczenia krwi. Prawdopodobnie przyczyną krwawienia było w tym przypadku użycie koagulacji monopolarnej do zamykania drobnych naczyń nadnerczowych. W tym okresie autorzy niniejszej pracy nie dysponowali ani koagulacją bipolarną, ani nożem harmonicznym czy urządzeniem typu LigaSure, które obecnie stosują podczas każdego zabiegu. Nie obserwowano istotnych powikłań pooperacyjnych. Dwóch chorych, u których doszło do powstania krwiaka w łoży po usunięciu nadnercza, leczono zachowawczo, a gorączka powyżej 38°C, którą stwierdzono po adrenalectomii czterokrotnie, ustąpiła we wszystkich przypadkach w ciągu trzech dni od podania antybiotyku.

Wnioski

Laparoskopowa adrenalectomia jest bezpieczną metodą leczenia chorych na łagodne nowotwory nadnercza. Jej zastosowanie w przypadkach nowotworów złośliwych wymaga dużego doświadczenia, a jakiegokolwiek trudności napotykane w trakcie zabiegu powinny skłonić operatora do wykonania konwersji do operacji otwartej.

Piśmiennictwo / References

- Gagner M, Lacroix A, Bolte E: *Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. Letter to editor.* N Engl J Med 1992, 327, 1033.
- Suzuki K: *Laparoscopic adrenalectomy, retroperitoneal approach.* Urol Clin N Amer 2001, 28, 85-95.
- Hamilton BD: *Transperitoneal laparoscopic adrenalectomy.* Urol Clin N Amer 2001, 28, 61-70.
- Oglivie JB, Duh QY: *New approaches to the minimally invasive treatment of adrenal lesions.* Cancer J 2005, 11 (1), 64-72.
- Micali S, Peluso G, De SS: *Laparoscopic adrenal surgery, new frontiers.* J Endourol 2005, 19 (3), 272-278.
- Ariyan Ch, Strong VE: *The current status of laparoscopic adrenalectomy.* Adv Surg 2007, 41, 133-153.
- Tai CK, Li SK, Hou SM et al: *Laparoscopic adrenalectomy, Comparison of lateral transperitoneal and lateral retroperitoneal approaches.* Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2006, 16, 141-145.
- Inabnet WB, Pitre J, Bernard D: *Comparison of the hemodynamic parameters of open and laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma.* World J Surg 2000, 24, 574-578.
- Prager G, Heinz-Peer G, Passler C et al: *Applicability of laparoscopic adrenalectomy in a prospective study in 150 consecutive patients.* Arch Surg 2004, 139, 46-49.
- Gonzales RJ, Shapiro S, Sarlis N et al: *Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma, a cautionary note.* Surgery 2005, 138, 1078-1085.
- Henry JF, Sebag F, Jacobone M et al: *Results of laparoscopic adrenalectomy for large and potentially malignant tumors.* World J Surg 2002, 26, 1043-1047.
- Icard P, Chapuis Y, Andreassian B et al: *Adrenocortical carcinoma in surgically treated patients, a retrospective study on 156 cases by the French Association of Endocrine Surgery.* Surgery 1992, 112, 972-979.
- Terachi T, Matsuda T, Terai A et al: *Transperitoneal laparoscopic adrenalectomy, Experience in 100 patients.* J Endourol 1997, 11, 361-365.
- Shichman SJ, Herndon CD, Sosa RE, Whalen GF et al: *Lateral transperitoneal laparoscopic adrenalectomy.* World J Urol 1999, 17, 48-53.

Adres do korespondencji / Correspondence

Tomasz Szydełko
Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej
ul. Borowska 213
50-556 Wrocław
tel. (071) 733 10 10
szydelko@urol.am.wroc.pl

Leczenie chorych na łagodny rozrost stercza (BPH) fotoselektywną waporyzacją stercza PVP laserem GreenLight KTP – doświadczenia własne

Initial experience with the Green Light photoselective vaporization of the prostates (PVP) in patients with BPH

Adam Kwinta, Robert Walkiewicz

Ośrodek Diagnostyczno-Lecznicy „Chirurgia Jednego Dnia” Szpitala Zakonu Bonifratrów św. Jana Grandego w Krakowie

Słowa kluczowe/key words

stercz ▶ łagodny rozrost stercza ▶ leczenie operacyjne ▶ laser
 prostate ▶ benign prostatic hyperplasia (BPH) ▶ surgical treatment ▶ laser

Streszczenie

W Szpitalu Zakonu Bonifratrów w Krakowie od czerwca 2006 do sierpnia 2008 roku zoperowano 151 chorych na BPH z zastosowaniem fotoselektywnej waporyzacji stercza PVP. Analizie poddano 130 chorych z okresem obserwacji nie krótszym niż 6 tygodni po operacji. Ponad 29% chorych obciążonych było dużym ryzykiem operacyjnym ASA III, 25% chorych – z długotrwałym zatrzymaniem moczu. U 39 chorych objętość stercza przekraczała 100 cm³. Po operacji wszyscy chorzy oddają mocz samodzielnie, a maksymalny przepływ cewkowy Q_{max} z przedoperacyjnych wartości 0-4-10 ml/s uległ poprawie, osiągając poziom 10-22 ml/s. IPSS po operacji zmniejszył się średnio o 5 punktów. Chorzy wymagają dalszej obserwacji. Pierwsze oceny wskazują, że PVP może stanowić alternatywę dla chorych obciążonych znacznym ryzykiem operacyjnym, niezakwalifikowanych do TURP czy operacji otwartej. Po odpowiedniej kwalifikacji chorych, metodę PVP można stosować przy gruczolakach o objętości powyżej 100 cm³.

Summary

Photoselective vaporization of the prostates (PVP) was used in 151 patients with BPH admitted to St. John Grande Hospital of the Merciful Brothers' Order in Krakow between June 2006 and August 2008. The final analysis data set included 130 patients followed up for at least 6 weeks after surgery. Over 29% of patients were considered high risk for surgery and anesthesia (ASAIII), 25 patients had prolonged urinary retention and 39 patients had prostate volumes greater than 100 cm³. After surgery all patients were able to void spontaneously and maximum urinary flow rate Q_{max} improved from preoperative 0-4-10 ml/s to 10-22 ml/s postoperatively. The IPSS decreased after surgery by 5 points on average. All patients require further follow-up. However, initial data analysis indicates that PVP may be a useful alternative to TURP or open surgery in high risk patients. With proper patient selection PVP may be performed in patients with prostate volumes greater than 100 cm³.

Wprowadzenie

Intencją wprowadzenia przezcewkowych metod operacyjnych gruczolaka stercza było zmniejszenie urazu operacyjnego, który niosły ze sobą operacje „otwarte” [1,2]. Następnym etapem poszukiwań minimalizacji ryzyka w stosunku do resekcji przezcewkowej TURP jest w ostatnich latach wprowadzenie metod laserowych [3,4,5,6]. Teoretycznie możliwość użycia lasera w urologii dostrzeżono w Polsce już przed laty [7]. Bariery zastosowań stanowiły dostępne technologie. Metody laserowe pozwalają na ograniczenie ryzyka krwawienia w trakcie i po operacji oraz wystąpienia zespołu porerekcyjnego [8,9,10]. Pozwalają również na zastosowanie coraz mniej obciążających znieczuleń. Z pierwszych obser-

wacji retrospektywnych wynika, że dają znacznie mniejszy odsetek zaburzeń erekcji i wytrysku wstecznego, przy uzyskaniu znacznie wyższych wartości przepływu maksymalnego Q_{max} [11].

Celem do osiągnięcia jest uzyskanie efektu porównywalnego z metodami tradycyjnymi przy znacznym zmniejszeniu ryzyka operacyjnego. Pewną nadzieję przyniosło wprowadzenie fotoselektywnej waporyzacji stercza (PVP) laserem potasowo-tytanowo-fosforowym (KTP). Pierwszy zabieg w Polsce laserem KTP u chorych na łagodny rozrost stercza (BPH) przeprowadził w 2003 roku Jeromin [12,13].

Od czerwca 2006 do sierpnia 2008 r. w Szpitalu Zakonu Bonifratrów w Krakowie poddano leczeniu laserem zielonym stu pięćdziesięciu jeden mężczyźni, chorych na BPH. Niniejsza

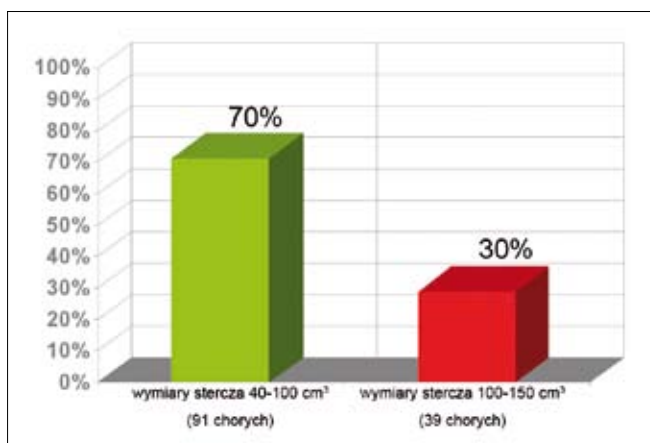
praca przedstawia analizę stu trzydziestu chorych z okresem obserwacji nie krótszym niż sześć tygodni od operacji PVP.

Cel pracy

Celem pracy jest ocena rezultatów fotoselektywnej waporyzacji stercza PVP po dwuletnim okresie stosowania tej metody u chorych na łagodny rozrost stercza (BPH).

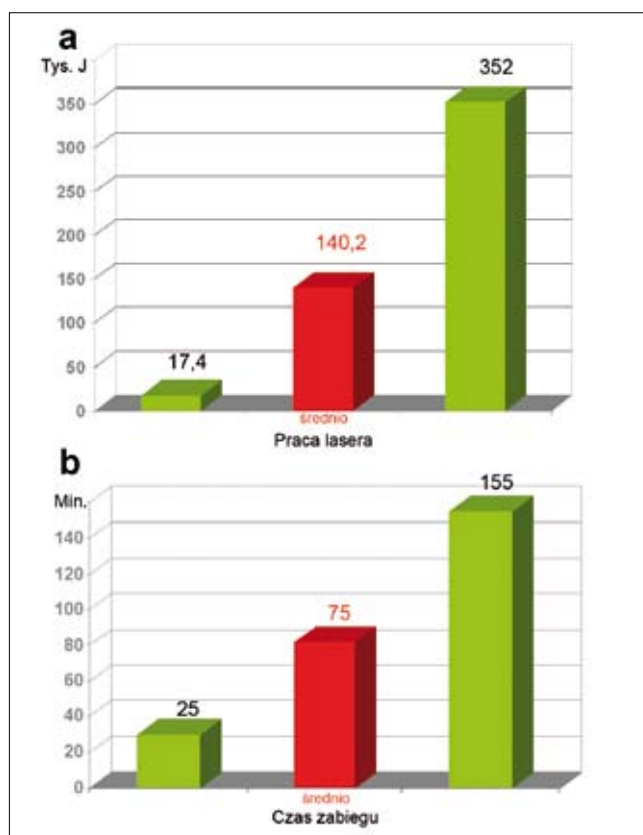
Materiał i metody

Od czerwca 2006 do sierpnia 2008 roku stu pięćdziesięciu jeden mężczyźni chorych na BPH leczono fotoselektywną waporyzacją stercza PVP. Oceną objęto stu trzydziestu chorych z okresem obserwacji nie krótszym niż sześć tygodni po operacji PVP. Operacje wykonano przy użyciu lasera GreenLight KTP firmy Laserscope o mocy 80 W, generującym monochromatyczne światło o długości fali lambda 532 nm, wyposażonym w chłodzenie wodne. Użyto cystoskopów laserowych zarówno firmy Wolf oraz Storz. Kamienie pęcherzowe kruszono punchem Hartunga. Wiek chorych wahał się od 51 do 86 lat. U wszystkich chorych przed operacją wykonano badanie palcem przez odbytnicę (DRE), USG jamy brzusznej, ultrasonografię przezodbytniczą (TRUS), oznaczenie specyficznego antygenu sterczowego PSA oraz uroflowmetrię. U chorych ze szczególnymi obciążeniami lub w przypadku wątpliwości diagnostycznych wykonywano dodatkowo urografię. Nie wykonywano natomiast u żadnego chorego cystoskopii przed zabiegiem. Objętość stercza określana na podstawie TRUS wynosiła od 40 do 150 cm³. Aż dwudziestu pięciu chorych przez różny okres przed operacją miało założony cewnik na stałe z powodu całkowitego zatrzymania moczu. U pozostałych maksymalny przepływ cewkowy wahał się od 4 do 10 ml/s. PSA u stu szesnastu chorych było poniżej 4 ng/ml (0,88-3,86), a obraz TRUS był prawidłowy. U pozostałych czternastu wartości PSA kształtowały się od 4,04 do 9,18 przy indeksie PSA powyżej 20%. U tych chorych wykonano od jednej do trzech punkcji diagnostycznych TRU-CUT, a u jednego chorego TURP diagnostyczny (*anus praeternaturalis*) przed operacją PVP. Większość chorych z podwyższonymi wartościami PSA to chorzy z cewnikiem na stałe lub gruczolakiem powyżej 100 cm³. W wycinkach nie stwierdzono utkania nowotworu. Skala IPSS u wszystkich chorych przekroczyła 26



Ryc. 1. Podział chorych ze względu na wielkość stercza N=130.

Fig. 1. Classification of patients into groups according to the prostate size N=130.



Ryc. 2. Praca lasera i czas zabiegu N=130.

Fig. 2. Laser energy delivered and duration of the procedure N=130.

punktów, a QoL – powyżej 3. Chorych leczonych doustnymi antykoagulantami przestawiano na cztery dni przed operacją na heparyny niskocząsteczkowe, kontynuując tę terapię do sześciu dni po zabiegu.

Wyniki

Oceną objęto stu trzydziestu chorych. Najkrótszy okres obserwacji po zabiegu wynosił sześć tygodni, najdłuższy – sto cztery tygodnie. U stu piętnastu chorych wykonano operację PVP, u siedmiu dodatkowo uretrotomię optyczną (UIO) zwężenia cewki moczowej, u pięciu litotrypsję złożeń pęcherzowych, a u trzech UIO i litotrypsję. Objętość stercza u dziewięćdziesięciu jeden chorych wynosiła od 40 do 100 cm³, a u trzydziestu dziewięciu chorych – od 100 do 150 cm³ (ryc. 1). Czas zabiegu wahał się od 25 do 155 min (średnio ok. 75 min). Praca lasera: od 17 400 J do 352 000 J (średnio 140 200 J) (ryc. 2). Przy gruczolach o objętości powyżej 100 cm³ (39 chorych) średni czas operacji wyniósł 125 min, a średnia praca urządzenia – 250 000 J (tab. I).

U chorych leczonych przewlekle doustnymi antykoagulantami na cztery dni przed PVP włączono niskocząsteczkowe heparyny. Terapię tę kontynuowano w domu przez sześć dni po PVP. U żadnego chorego nie przetaczano krwi. Jedną jednostkę masy erytrocytarnej rezerwowano w przypadku bardzo dużych gruczolaków.

Znaczny odsetek opisywanych chorych, bo aż ponad 29,2%, był obciążony wysokim ryzykiem operacji i znieczulenia – ASA III (skala American Society of Anesthesiologists) (ryc. 3). Na te obciążenia składały się:

- zaawansowane schorzenia układu sercowo-naczyniowego, takie jak wady serca i zastawek, serce płucne, tętniak aorty (8 chorych), stabilna choroba wieńcowa serca – MIC (12 chorych), migotanie przedsionków, stany po zawałach mięśnia sercowego, stany po przeszłowaniu naczyń wieńcowych (14 chorych), nadciśnienie tętnicze II st. wg WHO (18 chorych);

- choroby płuc w istotny sposób ograniczające wydolność oddechową (np. astma oskrzelowa) i przewlekła obturacyjna choroba płuc (8 chorych);

- zaawansowana, wieloletnia cukrzyca (14 chorych);
- przewlekła niewydolność nerek (4 chorych).

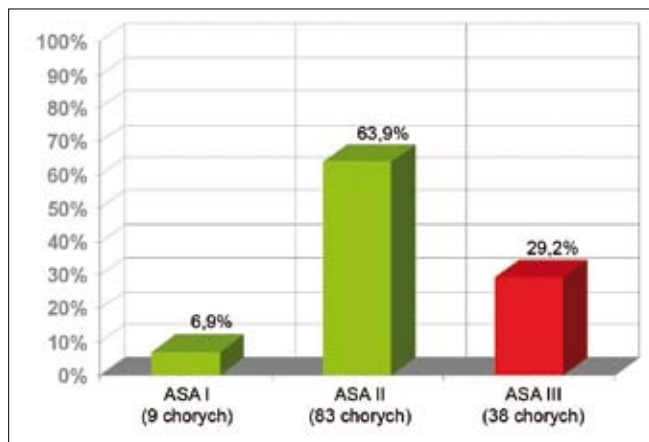
W związku ze stanem ogólnym chorych i wielkością stercza dobór znieczulenia przedstawiał się następująco: podpajęczynówkowe 63,8%, ogólne dotchawicze 4,6%, ogólne LMA (rurka krtaniowa) 26,2, dożylna TIVA 5,4% (tab. II). W związku z tym operację PVP wykonywano standardowo w trybie jednodniowym, pozostawiając cewnik do następnego dnia, z wyjątkiem chorych po znieczuleniu dożylnym TIVA.

Dwudziestu pięciu chorych (19,2%) to chorzy z całkowitym zatrzymaniem moczu, z długotrwałe założonym cewnikiem na stałe, u dalszych dwudziestu (15,4%) wystąpiło zaleganie moczu powyżej 120 ml. Przed PVP maksymalny przepływ cewkowy Qmax wahał się od 4 ml/s do 10 ml/s (ryc. 4 i 5).

Po operacji wszyscy pacjenci samodzielnie oddawali mocz. Kontrolna uroflometria po czterech tygodniach wykazała poprawę przepływu Qmax od 10 do 22 ml/s. Zaleganie moczu wynosiło od 0 do 40 ml (tab. III i IV). IPSS zmniejszył się średnio o pięć punktów.

W grupie chorych o ryzyku ASA II / ASA III operowano chorych szczególnie obciążonych, np. chorobą nowotworową, w trakcie chemioterapii lub leczenia immunosupresyjnego (tab. V). Do operacji otwartej i TURP niezakwalifikowano 25% chorych operowanych metodą PVP.

Z powikłań zabiegu PVP obserwowano: przemijającą dysurię (14 chorych), przemijający krwiomocz (16), zaleganie moczu wymagające cewnikowania (6), zaleganie moczu wymagające ponownego zabiegu PVP (2) (tab. VI). Jeden chory wymagał powtórnej procedury PVP po sześciu miesiącach. W trakcie pierwszego zabiegu, na skutek przebytych ostrych stanów zapalnych typu *adenomyitis*, wystąpiły zaburzenia obra-



Ryc. 3. Klasyfikacja chorych wg skali ryzyka Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologicznego.

Fig. 3. Risk stratification based on the criteria of the American Society of Anesthesiologists.

Tab. I. Praca lasera i czas zabiegu u chorych z gruczolakiem powyżej 100 cm³ N=39.

Table I. Laser energy delivered and duration of the procedure in patients with prostate volumes greater than 100 cm³ N=39.

Parametr	Średnio
Czas zabiegu w min	125
Praca lasera w tys. J	250

Tab. II. Rodzaje znieczulenia do operacji PVP N=130.

Table II. Types of anesthesia before PVP N=130.

Znieczulenie	Liczba chorych N=130	%
1. Podpajęczynówkowe	83	63,8 %
2. Ogólne dotchawicze	6	4,6 %
3. Ogólne LMA (rurka krtaniowa)	34	26,2 %
4. Dożylna TIVA	7	5,4 %

Tab. III. Zaleganie moczu 4 tygodnie po operacji PVP N=130.

Table III. Urinary retention 4 weeks after PVP N=130.

Zaleganie w ml	Liczba chorych
0	110 (84,6%)
0-40	20 (15,4%)

Tab. IV. Maksymalny przepływ cewkowy Qmax 4 tygodnie po operacji PVP N=130.

Table IV. Maximum urethral flow Qmax 4 weeks after PVP N=130.

Qmax	Liczba chorych i %
10-22 ml/	130 (100%)

zu na torze wizyjnym o typie „burzy śnieżnej”, co w połączeniu z innymi trudnościami natury technicznej zmusiło operatora do ukończenia ablacji średniego gruczolaka bez waporyzacji szczytu stercza. W drugim etapie dokończono ablację szczytów obu płatów, schodzących poniżej wzdórka. Po upływie szesnastu miesięcy od drugiego zabiegu u chorego nie występuje zaleganie moczu.

Omówienie wyników

Aż 30% naszych chorych miało objętość stercza przekraczającą 100 cm³, a u ponad 19% wystąpiło całkowite zatrzymanie moczu. Dlatego średni czas operacji wyniósł 75 min, a średnia praca lasera 140 200 J.

Prawie 30% stanowili chorzy z dużym ryzykiem operacji ASA III. Właśnie stan ogólny chorych, zalecenia anestezjologa, by wybrać najmniej obciążającą metodę operacji, i decyzja chorego o komercyjnym świadczeniu, wpłynęły na kwalifikację do PVP. Wczesne wyniki operacji u opisanych chorych są jednak zadowolające. Wszyscy chorzy z całkowitym zatrzymaniem moczu obecnie oddają mocz samodzielnie. U pozostałych poprawie uległ maksymalny przepływ cewkowy Qmax, wyeliminowano lub znacznie obniżono ilość zalegającego moczu. Poprawie uległy wskaźniki komfortu życia. Czy wybór operacji laserowej PVP, zamiast alternatywnych, lecz bardziej obciążających metod operacji, odbije się na odległych wynikach – wykażą dalsze obserwacje w czasie.

Tab. V. Chorzy z chorobą nowotworową, w trakcie chemioterapii lub leczenia immunosupresyjnego poddani zabiegowi PVP.

Table V. BPH patients undergoing PVP while receiving chemotherapy or immunosuppressive therapy.

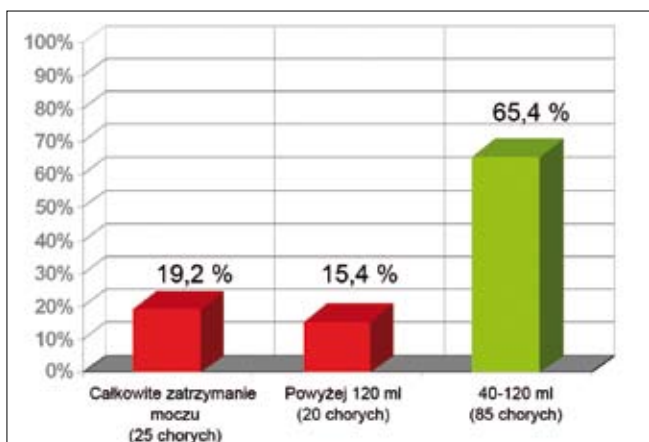
Jednostka chorobowa	Liczba chorych
1. <i>Ca recti. St. p. op. m. Miles</i>	3
2. <i>Ca recti. Meta ad hepar in tractu chemiother. Folvox 4</i>	1
3. <i>Ca pancreatis. St. p. chemiotherapiam</i>	1
4. <i>Ca prostatae. Meta ad ossium. Retentio urinae completa</i>	1
5. <i>St. p. pneumonectomiam dex. propter tu pulmonis</i>	1
6. <i>St. p. transplantationem renis. Infectio urinaria chr. Retenti urinae</i>	1
7. <i>Insuff. renum chronica</i>	4
RAZEM	12 (9,2%)

Podsumowanie

Zabieg PVP jest przeznaczony głównie dla dwóch grup chorych:

- młodych, czynnych zawodowo mężczyzn, zmniejsza bowiem ryzyko wystąpienia zaburzeń erekcji i wytrysku wstecznego;
- chorych obciążonych kardiologicznie, ze zmniejszoną krzepiwością krwi, u których ryzyko klasycznych operacji jest bardzo duże.

Większość pacjentów z opisywanej grupy to mężczyźni z grupy dużego ryzyka [14]. Do zabiegu PVP kwalifikuje się chorych z gruczolakami małymi i średnimi. U trzydziestu dziewięciu chorych objętość stercza przekraczała 100 cm³. Pacjenci ci zgłosili się w celu usunięcia cewnika – w większości po niezakwalifikowaniu do alternatywnych metod leczenia operacyjnego. Obserwacje autorów niniejszego opracowania obejmują krótki okres, ale są obiecujące. Operacja PVP umożliwiła wszystkim chorym samodzielne oddawanie moczu lub znaczną poprawę przepływu cewkowego i komfortu życia. Alexis i wsp., bazując na danych z sześciu amerykańskich ośrodków, stwierdzili znamienne zwiększenie przepływu maksymalnego Qmax i objętości zalegającego moczu już po miesiącu [15]. Dlatego też autorzy przyjęli okres czterech tygodni jako termin pierwszej oceny rezultatów operacji PVP [16]. Autorzy dysponujący dłuższymi obserwacjami stwierdzili, iż po następnych ośmiu tygodniach Qmax ulega dalszej poprawie [15,17].



Ryc. 4. Zaleganie moczu przed operacją PVP N=130.

Fig. 4. Urinary retention before PVP N=130.

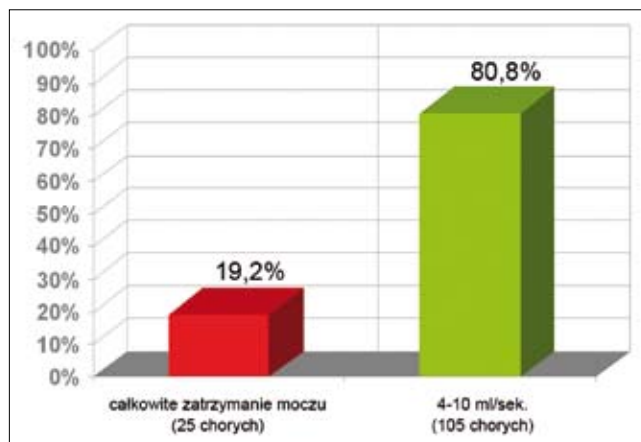
Tab. VI. Zaobserwowane powikłania po operacji PVP N=130.

Table VI. Complications of PVP N=130.

Powikłanie	Liczba chorych	%
1. Krwimocz (przemijający)	16	12,3%
2. Dysuria (przemijająca)	14	10,8%
3. Zaleganie moczu wymagające cewnikowania	6	4,6%
4. Zaleganie moczu wymagające ponownego zabiegu PVP po 6 mies.	2	1,5%

Operacja chorych z dużymi gruczolakami o objętości powyżej 100 cm³ wymaga znacznie większej pracy lasera, wyrażonej w tysiącach J, użycia dwóch włókien światłowodowych oraz odpowiednio dłuższego czasu. Przy kwalifikacji należy rozważyć ponadto możliwość rozłożenia operacji na dwa etapy. Pociąga to za sobą zmianę również innych standardów, dotyczących przede wszystkim rodzaju znieczulenia i utrzymania cewnika przez jedną dobę. Po operacji z powodu największych gruczolaków pozostawiano cewnik przez okres od dwóch do trzech dób. Za standard przyjęliśmy jednodobowy pobyt chorego w ośrodku. Wyjątkowo, np. ze względu na odległość od miejsca zamieszkania i wielkość stercza, chorych hospitalizowano od dwóch do trzech dób.

Wydaje się, że metoda PVP jest wyjątkowo korzystna u obciążonych chorych z powodu natychmiastowego zamknięcia naczyń (zmniejszone wchłanianie płynu płuczącego – roztworu fizjologicznego NaCl), braku konieczności przetaczania krwi i niewystępowania spadków ciśnienia tętniczego [18,19]. Leczenie zachowawcze, a w szczególności stosowanie alfa-blokerów w tej grupie chorych, jest również albo przeciwwskazane albo wymaga wnikliwej kontroli internistycznej. Operację laserową u tych chorych, w przypadku wystąpienia powikłań związanych ze znieczuleniem, można przerwać prawie w każdym momencie, co niejednokrotnie nie jest możliwe przy TURP [8]. Dla opisywanej grupy chorych rodzaj znieczulenia dobierał anestezjolog indywidualnie, kierując się stanem ogólnym i przewidywanym czasem operacji, wynikającym z wielkości stercza i planowanych ewentualnych dodatkowych zabiegów (najczęściej UIO lub litotrypsia przezcewkowa). Rodzaj znieczulenia nie wpływał na przebieg samej operacji PVP, lecz na pozostawienie lub usunięcie cewnika oraz długość hospitalizacji. Ruszat i wsp. [20] podają u stu trzynastu



Ryc. 5. Maksymalny przepływ cewkowy Qmax przed operacją PVP N=130.

Fig. 5. Maximum urethral flow Qmax before PVP N=130.

chorych niższe odsetki typowych powikłań po PVP, takich jak przemijający krwiomocz i dyzuria, w stosunku do prezentowanego materiału i danych Zielińskiego i wsp. [3]. Uzyskali natomiast wyższy odsetek chorych wymagających cewnikowania – odpowiednio 4,6% i 10,6% oraz drugiego zabiegu – odpowiednio 1,5% i 2,7%. Zaznaczyć trzeba, iż powikłania nie są szczególnie uciążliwe dla chorych. Leczenie nie wymaga przetoczeń krwi, jedynie stosowania leków przeciwbólowych, rozkurczowych i odkażających drogi moczowe.

Uwagi na temat techniki zabiegu PVP

Szczególnie istotne wydaje się delikatne wprowadzenie instrumentu z obturatorem optycznym, by na początku zabiegu nie spowodować krwawienia z błony śluzowej. Dlatego konieczne jest precyzyjne wykonanie UIO przed PVP. Z tego samego względu autorzy niniejszego opracowania przyjęli zasadę kruszenia kamieni w pęcherzu po zabiegu PVP, a nie przed tym zabiegiem. Przy dużych gruczolakach ważna jest waporyzacja szczytów płatów na wysokości wzgórka nasiennego (tak jak w przypadku TURP).

W celu zapewnienia dobrej widoczności na torze wizyjnym u chorych po przebytych ostrych stanach zapalnych (*adenomitis*) wydaje się pożądane wykonanie PVP dopiero po leczeniu stercza antybiotykami.

Wnioski

1. PVP może stanowić alternatywę dla chorych obarczonych znacznym ryzykiem operacyjnym, niezakwalifikowanych przez anestezjologa do operacji otwartej lub TURP.

2. Po odpowiedniej kwalifikacji chorych można metodę PVP stosować do operacji przy gruczolakach powyżej 100 cm³.

3. Operację laserową PVP można również kojarzyć, tak jak TURP, z wykonaniem uretrotomii optycznej i litotrypsji przezcewkowej.

Piśmiennictwo / References

- Borkowski A, Borówka A: *Choroby gruczołu krokowego*. Warszawa, PZWL, 1997, 158-190.
- Borówka A: *Zabiegowe nieoperacyjne leczenie łagodnego rozrostu stercza*. Medycyna 2000 1993, 41/42, 24-31.
- Zieliński H, Piotrowicz G, Bortnowski L: *Fotoselektywna waporyzacja w leczeniu łagodnego rozrostu stercza*. Urol Pol 2007, 2, 121-125.
- Lipiński M, Jeromin M, Jeromin L: *Fotoselektywna waporyzacja wysokoenergetycznym laserem potasowo-tytanowo-fosforanowym – nowa metoda leczenia łagodnego rozrostu stercza*. Urol Pol 2004, 4, 62-65.
- Malek RS, Barrett DM, Kuntzmann RS: *High-power Potassium-Titanyl-Phosphate KTP/532 laser vaporization prostatectomy: 24 hours later*. Urology 1998, 51, 254-256.
- Malek RS, Kuntzmann RS, Barrett DM: *Photoselective potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the benign obstructive prostate: observations on long-term outcomes*. J Urol 2005, 174, 1344-1348.
- Pypno W, Husiatyński W: *Leczenie laserem łagodnego rozrostu stercza. Zarys klinicznych zastosowań laserów*. Red. Fiedor P. Warszawa, Ankar, 1995, 268-276.
- Bar K, Klijer R, Szkodny A: *Wczesne krwawienie po przezcewkowej elektrosekcji łagodnego rozrostu stercza – analiza przyczyn*. Urol Pol 2001, 54, 3.
- Sajdak R, Pikuła E, Kwinta A: *Rekombinowany czynnik VIIa w operacjach urologicznych z krwotokiem*. Przegł Urol 2002, 4, 14, 58-60.
- Jeromin M, Sosnowski M: *Monitorowanie absorpcji płynu irygacyjnego w czasie elektrosekcji gruczolaka stercza z zastosowaniem etanolu*. Urol Pol 2004/57/2a ARI-6.
- Bouchier-Hayes DM, Anderson P, Van Appledorn S et al: *KTP laser versus transurethral resection: early results of a randomized trial*. J Endourol 2006, 20, 8, 580-585.
- Lipiński M, Jeromin L: *Trzy lata doświadczeń w leczeniu chorych na łagodny rozrost stercza (BPH) fotoselektywną waporyzacją (PVP) laserem zielonym (KTP)*. Urol Pol 2006, 59, Suplement 1.
- Lipiński M, Jeromin L: *Own experience in BPH treatment by photoselective vaporisation of the prostate (PVP)*. Fifth International Galician Urological Meeting. Cracow 2006. Abstract 28.
- Prause G, Ratzehofer-Comenda B, Pierer G et al: *Can ASA grade or Goldman's cardiac risk index predict peri-operative. A study of 227 patients mortality*. Anaesthesia 1997, 52,3, 203-206.
- Alexis E, Malloy TR, Stein BS et al: *Fotoselektywna waporyzacja (PVP) stercza w leczeniu łagodnego rozrostu stercza: wynik dwunastomiesięcznego prospektywnego badania wieloośrodkowego*. J Urol 2004, 172, 1404-1408.
- Kwinta A, Mrozicki S, Walkiewicz R: *Ocena wczesnych rezultatów fotoselektywnej waporyzacji stercza (PVP) u 80 chorych na łagodny przerost stercza (BPH)*. Urol Pol 2008, 61, Suplement 1, 41-42.
- Pomer S: *Results of green laser prostatectomy in BPH*. Fifth International Galician Urological Meeting. Cracow 2006. Abstract 29.
- Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK: *Podręcznik anestezjologii klinicznej*. Warszawa, PZWL, J.B. Lippincott Company 1995, 24-26.
- Januszewicz W, Sznajderman M, Januszewicz A: *Aktualne wytyczne World Health Organization i International Society of Hypertension 1999*. Medycyna Praktyczna 1999, 5, 15-73.
- Ruszat R, Wyler S, Seifert HH, Reich O, Forster T, Sulser T: *Photoselective vaporization of the prostate: subgroup analysis of men with refractory urinary retention*. Eur Urol 2006, 50, 5, 1040-1049.

Adres do korespondencji / Correspondence

Adam Kwinta
Szpital Zakonu Bonifratrów św. Jana Grandego
31-061 Kraków
ul. Trynatarska 11
tel. (012) 430 57 74
quintus.a1@wp.pl

Utrata krwi po przezcewkowej elektroresekcji gruczołu krokowego w zależności od zastosowanego uprzednio leczenia zachowawczego łagodnego rozrostu stercza

Blood loss after transurethral resection of the prostate following different methods of conservative therapies

Roland Dadej

Indywidualna Specjalistyczna Praktyka Lekarska

Słowa kluczowe/key words

gruczoł krokowy ► łagodny rozrost stercza (BPH) ► leczenie zachowawcze ► elektroresekcja ► TUR-P – krwawienie
 prostata ► benign prostatic hyperplasia (BPH) ► conservative treatment ► electroresection ► TUR-P – bleeding

Streszczenie

Cel pracy. Porównanie utraty krwi u chorych po zabiegu operacyjnym przezcewkowej elektroresekcji stercza (TUR-P) w zależności od uprzednio obranej metody leczenia zachowawczego (baczna obserwacja, alfa-blokery, finasteryd).

Materiał i metoda. Do badania włączono 119 chorych, stanowiących jednorodną populację pod względem wyjściowych parametrów laboratoryjnych. Wielkość gruczołu krokowego mierzono z użyciem ultrasonografii przezpłótkowej (objętość gruczołu była nieznacznie większa w grupie chorych leczonych finasterydem). Oznaczano poziomy hemoglobiny i hematokrytu w okresie przed i pooperacyjnym. Wyniki poddano analizie statystycznej.

Wyniki. W grupie chorych leczonych finasterydem przed zabiegiem elektroresekcji poziomy hemoglobiny i hematokrytu w okresie okołoperacyjnym utrzymują się na znacząco wyższym poziomie niż w grupie chorych leczonych inhibitorami receptora alfa-adrenergicznego lub nieleczonych farmakologicznie.

Wnioski. Leczenie finasterydem w przygotowaniu chorego do TUR-P znacząco zmniejsza ryzyko krwawienia okołoperacyjnego i tym samym minimalizuje konieczność przetoczenia środków krwiopochodnych.

Blokery 5-alfa reduktazy może być rozważany jako lek do zastosowania w przygotowaniu do operacji chorych z łagodnym rozrostem stercza, a odmawiających przetoczenia krwi i środków krwiopochodnych.

Summary

The aim of the study. Evaluation of the blood loss in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) after transurethral resection of the prostate (TUR-P) in regards to previously chosen conservative treatment method.

Materials and methods. The group of 119 patients was evaluated. Patients formed homogenous population as regards to the baseline laboratory test results. The size of the prostate was tested with transabdominal ultrasound scan (volume of the gland was bigger in patients receiving finasteride therapy). The haemoglobin and haematocrit levels were measured before and after the surgery. The study results were statistically analyzed.

Results. In the patients on finasteride therapy prior to the TUR-P, the haemoglobin and haematocrit levels in the perioperative period were considerably higher than those within the patient groups treated with alpha blockers or receiving no medication.

Conclusions. Finasteride treatment in the patients' preparation for the TUR-P markedly reduces the risk of perioperative bleeding, and thus – minimizes the transfusion of blood derivative preparations risk. 5-alpha-reductase inhibitor may be taken into account as a pre-operative drug before the surgery in patients with BPH, or those who do not agree for blood transfusion or any blood derivatives.

Wprowadzenie

Do leczenia zabiegowego chorych na łagodny rozrost stercza (BPH) kwalifikowani są zazwyczaj chorzy uprzednio leczeni zachowawczo. Leczenie farmakologiczne stosuje się również u chorych pragnących odroczyć moment przeprowadzenia zabiegu. Historia naturalna łagodnego rozrostu stercza wykazuje, iż jest on chorobą postępującą i mimo leczenia zachowawczego często dochodzi do progresji. Złotym standardem w leczeniu operacyjnym chorych na BPH pozostaje przezcewkowa elektroresekcja (TUR-P). Zabieg ten, choć jest bezpieczny, łączy się z utratą krwi i niekiedy stan chorego wymaga przetoczenia środków krwiopochodnych. Aby zminimalizować prawdopodobieństwo konieczności przetoczeń, operacja i przygotowanie chorego do zabiegu musi przebiegać zgodnie z najlepszą wiedzą i z użyciem właściwego instrumentarium. Technika

wawczego często dochodzi do progresji. Złotym standardem w leczeniu operacyjnym chorych na BPH pozostaje przezcewkowa elektroresekcja (TUR-P). Zabieg ten, choć jest bezpieczny, łączy się z utratą krwi i niekiedy stan chorego wymaga przetoczenia środków krwiopochodnych. Aby zminimalizować prawdopodobieństwo konieczności przetoczeń, operacja i przygotowanie chorego do zabiegu musi przebiegać zgodnie z najlepszą wiedzą i z użyciem właściwego instrumentarium. Technika

zabiegu jest powszechnie znana, sprzęt bardzo podobny, zatem należy rozważyć pozostałe czynniki mogące wpływać na krwawienie okołoperacyjne, związane z przygotowaniem chorego do elektroresekcji.

Cel pracy

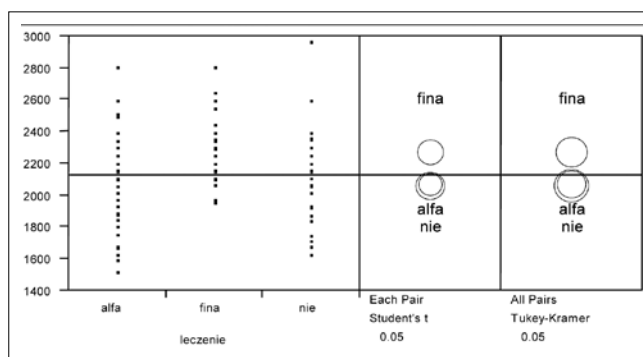
Celem pracy było porównanie wpływu obranej metody leczenia zachowawczego na utratę krwi u chorych na BPH przed zabiegiem TUR-P, w trakcie i po zabiegu.

Materiał i metoda

Do badania włączono stu dziewiętnastu chorych z objawami łagodnego rozrostu stercza, zakwalifikowanych do zabiegu i poddanych elektroresekcji przezcewkowej. Zebrano dane dotyczące uprzedniego leczenia chorych na BPH. Grupy chorych w populacji badanej zdefiniowano na podstawie zastosowanego leczenia zachowawczego. Według zaleceń WHO jako leczonych farmakologicznie określono chorych zażywających blokery receptora alfa-1 adrenergicznego (alfa) albo bloker 5-alfa reduktazy (fina). Chorzy poddani bacznej obserwacji, przyjmujący leki ziołowe lub zakwalifikowani do leczenia operacyjnego podczas pierwszej wizyty włączeni zostali do grupy chorych nieleczonych (nie). Chorzy w grupach „alfa” i „fina” leczenia byli przez przynajmniej sześć miesięcy odpowiednimi preparatami. W pierwszej grupie badanych znalazło się trzydziestu pięciu mężczyzn, w drugiej czterdziestu ośmiu i w trzeciej trzydziestu sześciu mężczyzn. U badanych chorych mierzono wielkość gruczołu krokowego za pomocą przepowłokowej ultrasonografii w wymiarze poprzecznym i podłużnym (w płaszczyźnie czołowej) i największego wymiaru w płaszczyźnie strzałkowej. Chorzy znieczulani byli przewodowo, zewnątrzoponowo. Zabieg elektroresekcji wykonywany był przez jednego lekarza specjalistę, tą samą techniką, z wykorzystaniem jałowej wody w temp 37°C jako płynu irygującego. Używano elektroresektoskopów firmy Olympus 27Ch ze stałym przepływem. Nie zakładano przetoki nadłonowej. Każdorazowo resekowano od 33 do 50 g tkanki (śr. 38,5 g). Po zabiegu zakładano trójdrożny cewnik Dufoura i podłączano płukanie pęcherza na czas do dwunastu godzin. Oznaczano poziom hemoglobiny i hematokrytu we krwi jednorazowo przed zabiegiem i dwukrotnie po zabiegu w odstępie dwudniowym (w pierwszej i trzeciej dobie po operacji). Wyniki po zabiegu uśredniono. Porównano poziomy sprzed i po zabiegu. Porównania wyników grup 1-3 dokonano metodami statystycznymi z użyciem programu JMP (ver. 4.1). Zastosowano obliczenia analizą wariancji. W analizie użyto testu t-Studenta i Tukey-Kramer HSD.

Wyniki

Zestawiono dane dotyczące wymiarów stercza uzyskanych z pomiarów za pomocą ultrasonografii przezcewkowej. Badana populacja chorych nie wykazywała istotnych statystycznie różnic w zakresie wymiaru gruczołu krokowego w osi strzałkowej ($P=0,873$), średnio 37 +/-0,0032 mm. Stwierdzono natomiast, iż populacja badana nie była jednorodna pod względem wielkości gruczołu w płaszczyźnie czołowej w wymiarze poprzecznym ($p<0,0001$), średnio 47,5 +/-0,4726 mm i podłużnym ($p=0,0173$), średnio 44,8 +/-0,5377 mm. Do dal-



Ryc. 1. Raport statystyczny w zakresie wielkości gruczołu krokowego w poszczególnych grupach chorych.

Fig. 1. Statistic report on the prostatic volume.

alfa – grupa chorych leczonych alfa-blokerami
 fina – grupa chorych leczonych fina sterydem
 nie – grupa chorych nieleczonych farmakologicznie (baczna obserwacja, fitoterapeutyki)

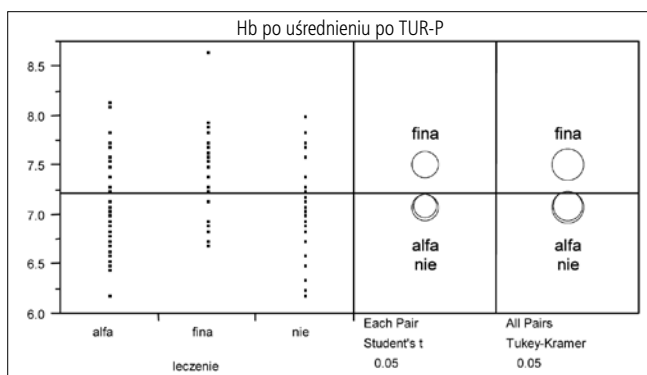
szych obliczeń wykorzystano iloczyn obu wymiarów. Wykazano istotną statystycznie różnicę w poszczególnych grupach chorych ($p=0,0007$). Stwierdzono, że w grupie chorych zakwalifikowanych uprzednio do leczenia zachowawczego i leczonych finasterydem, wymiary gruczołu krokowego były zdecydowanie większe (iloczyn wymiarów średnio 2267,92 +/-42,579 mm²), niż w grupie leczonych alfa-blokerami (iloczyn średnio 2069,35 +/-3,875 mm²) lub nieleczonych (iloczyn średnio 2065,49 +/-43,183 mm²) – przy czym grupy chorych nieleczonych i leczonych alfa-blokerami nie różniły się znacząco pod względem wielkości gruczołu krokowego (ryc.1).

Dokonano analizy statystycznej danych laboratoryjnych uzyskanych przed leczeniem zabiegowym i porównano poziomy hemoglobiny (Hb) i hematokrytu (Ht) w badanej populacji. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż populacja badana była jednorodna pod względem poziomów Hb i Ht przed leczeniem ($P=0,0562$ dla hemoglobiny i $P=0,0983$ dla hematokrytu); średnie wartości w populacji Hb-8,19 mmol/l i Ht-0,41 l/l. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie poziomów Hb i Ht w poszczególnych grupach chorych.

Uzyskane wyniki w zakresie poziomów hemoglobiny w badanej populacji po zabiegu TUR-P w pierwszej dobie (średnio 7,26 mmol/l) poddano obróbce statystycznej i stwierdzono istotne statystycznie różnice pod względem tej cechy w badanej populacji ($p=0,0002$). Grupy chorych uprzednio nieleczonych, bądź poddanych leczeniu alfa-blokerami, nie różniły się istotnie między sobą (wartości średnie Hb 7,13 +/-0,07640 mmol/l w grupie nieleczonych i Hb 7,15 +/-0,06524 mmol/l w grupie leczonych alfa-blokerami), a poziomy Hb były w tych grupach niższe niż w grupie chorych poddanych TUR-P po leczeniu finasterydem (średnia Hb 7,53 +/-0,07533 mmol/l).

Poziomy Hb w oznaczeniach w trzeciej dobie od zabiegu TUR-P wykazały znacząco większą różnicę w obrębie badanej populacji ($P<0,0001$ i średni poziom Hb 7,19 mmol/l) i tak jak poprzednio w grupie chorych poddanych leczeniu finasterydem oznaczano wyższe poziomy Hb (średnio Hb 7,50 +/-0,06908 mmol/l) niż w grupie chorych nieleczonych (średnio Hb 7,03 +/-0,07006 mmol/l) bądź leczonych alfa-blokerami (średnio Hb 7,05 +/-0,05982 mmol/l), przy czym ostatnie dwie grupy nie różniły się istotnie pod względem badanej cechy.

Po uśrednieniu danych uzyskanych z oznaczeń poziomów hemoglobiny w pierwszej i trzeciej dobie od zabiegu TUR-P



Ryc. 2. Raport statystyczny w zakresie poziomu hemoglobiny po TUR-P po uśrednieniu wyników z 1 i 3 doby w poszczególnych grupach chorych

Fig. 2. Statistic report on haemoglobin levels in the postoperative period after TUR-P – average results of 1st and 3rd day.

otrzymano następujące wyniki: populacja jest niejednorodna pod względem badanej cechy ($p < 0,0001$); wartość Hb po uśrednieniu wyników dla całej populacji badanej wynosi 7,22 mmol/l; grupa chorych leczonych finasterydem wykazuje najwyższe średnie wartości Hb (7,51 \pm 0,07110 mmol/l); grupy chorych nieleczonych i leczonych alfa-blokerami nie różnią się istotnie między sobą pod względem średnich poziomów Hb (dla nieleczonych 7,08 \pm 0,07211 mmol/l i dla leczonych alfa-blokerami 7,10 \pm 0,06157 mmol/l) (ryc. 2).

Podobne wyniki uzyskano w badanej populacji pod względem poziomów hematokrytu w pierwszej i trzeciej dobie po zabiegu.

Badana populacja różniła się istotnie: $p < 0,0001$ dla wyników w pierwszej i drugiej dobie po TUR-P.

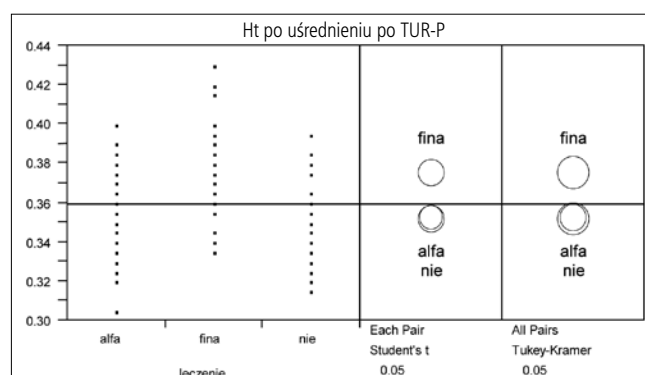
Średnia wartość Ht dla całej badanej populacji wynosiła 0,36 l/l w pierwszej i trzeciej dobie po operacji. Najwyższe wartości Ht stwierdzano w grupie chorych leczonych finasterydem 0,38 l/l w pierwszej i trzeciej dobie po operacji. Najniższe wartości Ht oznaczano u chorych nieleczonych przed zabiegiem 0,36 l/l w I dobie i 0,35/l w trzeciej dobie, przy czym grupy chorych nieleczonych i leczonych alfa-blokerami nie wykazywały statystycznie istotnych różnic (odchylenia standardowe $< 0,005$).

Dokonano uśrednienia oznaczeń poziomów hematokrytu z dwóch dni (pierwsza i trzecia doba po TUR-P) i otrzymano następujące wyniki: populacja jest niejednorodna pod względem badanej cechy ($p < 0,0001$); wartość Ht po uśrednieniu wyników dla całej populacji badanej wynosi 0,36 l/l; grupa chorych leczonych finasterydem wykazuje najwyższe średnie wartości Ht (0,38 l/l); grupy chorych nieleczonych i leczonych alfa-blokerami nie różnią się istotnie między sobą pod względem średnich poziomów Ht (dla nieleczonych jak i dla leczonych alfa-blokerami – 0,35 l/l) (ryc. 3).

Obliczono różnice między wyjściowymi poziomami Hb a pooperacyjną wartością uśrednioną (z pierwszej i trzeciej doby).

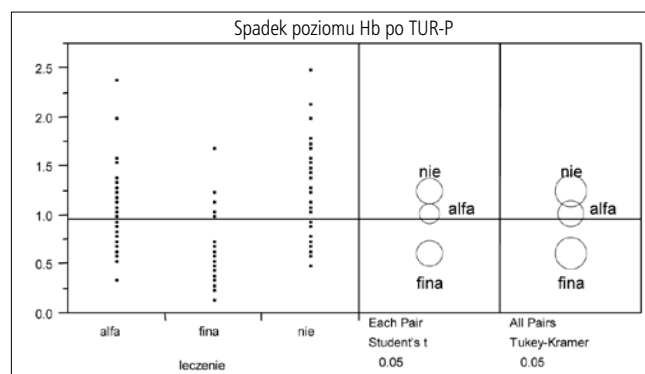
Wyniki analizy statystycznej wykazały, że:

- populacja jest niejednorodna pod względem badanej cechy ($p < 0,0001$);
- wartość spadku uśrednionego poziomu Hb po zabiegu dla całej populacji badanej wynosi 0,97 mmol/l; grupa chorych leczonych finasterydem wykazuje najniższy spadek średniej wartości Hb (0,62 \pm 0,06749 mmol/l);



Ryc. 3. Raport statystyczny w zakresie poziomu hematokrytu po TUR-P po uśrednieniu wyników z 1. i 3. doby w poszczególnych grupach chorych.

Fig. 3. Statistic report on haematocrit levels in the postoperative period after TUR-P – average results of 1st and 3rd day.



Ryc. 4. Raport statystyczny w zakresie różnicy poziomu wyjściowego i uśrednionej wartości poziomów hemoglobiny po TUR-P w poszczególnych grupach chorych.

Fig. 4. Statistic report on the decrease of haemoglobin values in pts after the TUR-P.

- grupa chorych leczonych alfa-blokerami wykazuje spadek średniej wartości Hb o 1,02 \pm 0,05844 mmol/l;
- grupa chorych nieleczonych wykazuje największy spadek średniej wartości Hb (1,26 \pm 0,06844 mmol/l);
- poszczególne grupy chorych w badanej populacji wykazują istotne statystycznie różnice pod względem badanej cechy (ryc. 4).

Podobne wyniki uzyskano analizując spadek poziomu hematokrytu po zabiegu. Populacja badana jest niejednorodna pod względem badanej cechy ($p < 0,0001$). Średni zanotowany spadek Ht w badanej populacji wyniósł 0,051, przy czym dla grupy leczonej finasterydem jest równy średnio 0,034, dla leczonych alfa-blokerem średnio 0,053 i dla nieleczonych średnio 0,066. Różnice te są istotne statystycznie.

Dyskusja

W wielu publikacjach podkreślano problem utraty krwi podczas zabiegu przezcewkowej elektroresekcji gruczołka stercza. Szczególnie duże znaczenie może mieć pogorszenie warunków hemodynamicznych i utlenowania tkanek u osób starszych [1], które w większości są poddawane zabiegom operacyjnym w przebiegu BPH. Dla wielu chorych ryzyko krwawienia okołoperacyjnego i następowych przetoczeń preparatów krwiopochodnych jest istotnym motywem decydującym o odroczeniu leczenia. Istotne jest zatem jak najlepsze przygotowanie chorego i zminimalizowanie ryzyka krwawienia.

Utrata krwi w trakcie elektroresekcji i w okresie okołoperacyjnym zależy oczywiście od wielu czynników. Największe znaczenie

ma wielkość stercza [2,3,4]. Wiele publikacji podkreśla rolę czasu trwania zabiegu [3,4]. Użycie nadłonowej przetoki podczas zabiegu, temperatura płynu płuczącego i jego skład, a także rodzaj znieczulenia [5,6] mają, jak się zdaje, mniejsze znaczenie. Niektórzy autorzy oceniają również wpływ ciśnienia tętniczego krwi, ciśnienia płynu płuczącego oraz poziomów sodu w surowicy na krwawienie okołoperacyjne u chorych poddanych elektrosekcji [7]. Dla porównania jednej zmiennej w badaniu – jaką była obrona metoda leczenia przed zabiegiem i jej wpływ na utratę krwi w okresie okołoperacyjnym – wykluczono lub zminimalizowano wpływ innych czynników (jednolita grupa pod względem wyjściowych parametrów laboratoryjnych, jednolite postępowanie w premedykacji do zabiegu, zbliżona technika operacji, usunięcie podobnej ilości tkanki u wszystkich chorych, wykorzystanie tego samego instrumentarium i zbliżone postępowanie pooperacyjne).

Dla oceny utraty krwi standardowo wykorzystywana jest metoda kolorymetryczna (fotometryczna) [7,8] lub stosowane ilościowe oznaczenie całkowitego poziomu hemoglobiny w płynie płuczącym [9]. Istnieje możliwość oznaczenia utraty krwi metodą pośrednią poprzez pomiary poziomów hemoglobiny we krwi w okresie okołoperacyjnym [10]. Na poziom hemoglobiny ma wpływ również bilans płynów ustrojowych. Do oceny krwawienia śródoperacyjnego wykorzystano metodę pośrednią – oznaczenia poziomów hemoglobiny i hematokrytu we krwi (zminimalizowano tym samym wpływ objętości osocza na wyniki badania). Dla uniknięcia nieprawidłowości oznaczeń w okresie pooperacyjnym (przewodnienie, przetaczane płyny infuzyjne, późne krwawienia) dokonano dwóch pomiarów: w pierwszej i trzeciej dobie oraz dodatkowo uśredniono wyniki. W badanej populacji średni spadek poziomu hemoglobiny wyniósł około 1 mmol/l, co odpowiada danym z piśmiennictwa [2]. Wielkość stercza wykazuje największą korelację z poziomem utraty krwi w trakcie TUR-P. Wykazano, iż w badanej populacji wielkości stercza są porównywalne, z zaznaczeniem, że grupa chorych leczona finasterydem przed zabiegiem TUR-P wykazywała statystycznie istotne odchylenie w kierunku większego gruczołu (średnio 7,4 cm³ więcej), aniżeli dwie pozostałe grupy. Prawdopodobnie to właśnie wielkość stercza zadecydowała o włączeniu leczenia blokerem 5-alfa-reduktazy, który skuteczniej działa u chorych z gruczołem krokowym o objętości ponad 40 cm³ [10,11]. Mimo większej objętości stercza – czyli również większego ryzyka utraty krwi podczas zabiegu – u tej grupy chorych stwierdzono najmniejsze spadki poziomów hemoglobiny i hematokrytu. Różnice na korzyść grupy chorych leczonych uprzednio finasterydem wynosiły nawet do 50% w stosunku do chorych nieleczonych i 40% w stosunku do leczonych alfa-blokerami. Działanie finasterydu powoduje zmniejszenie ryzyka krwawienia z prostaty zarówno w leczeniu zachowawczym, jak i zabiegowym chorych na BPH [12,13]. Część autorów uważa, iż zmniejszenie krwawienia w trakcie i po zabiegu TUR-P po leczeniu finasterydem wynika ze zmniejszenia stercza, zatem wskazane jest szczególnie u chorych z dużą objętością gruczołu [14].

Wnioski

Na podstawie przeprowadzonego badania wykazano znacząco mniejszą utratę krwi po przezcewkowej elektrosekcji gruczołu krokowego u chorych uprzednio leczonych zachowawczo finasterydem. Nie wykazano wyższości leczenia alfa-blokerami nad baczoną obserwacją w zakresie ograniczenia utraty krwi po TUR-P.

Leczenie finasterydem w przygotowaniu chorego do TUR-P znacząco zmniejsza ryzyko krwawienia okołoperacyjnego i tym

samym minimalizuje konieczność przetoczenia środków krwio-pochodnych.

Bloker 5-alfa-reduktazy może być rozważany jako lek w przygotowaniu do operacji chorych z łagodnym rozrostem stercza a odmawiających przetoczenia krwi i środków krwio-pochodnych.

Piśmiennictwo / References

- Gentens P, Van der Planken M, Augustijns J: *Transurethral prostatectomy: a bloodspilling technique* Acta Chir Belg 1986, 86 (6), 349-351.
- Kirollos MM, Campbell N: *Factors influencing blood loss in transurethral resection of the prostate (TURP): auditing TURP*. Br J Urol 1997, 80 (1), 111-115.
- de Campos Freire G, de Campos Pachelli L, Cordeiro P et al: *Blood loss during and following transurethral resection*. Prostate 1986, 8 (1), 87-92.
- Levin K, Nyren O, Pompeius R: *Blood loss, tissue weight and operating time in transurethral prostatectomy*. Scand J Urol Nephrol 1981, 15 (3), 197-200.
- Abrams PH, Shah PJ, Bryning K et al: *Blood loss during transurethral resection of the prostate*. Anaesthesia 1982, 37 (1), 71-73.
- Mackenzie AR: *Influence of anaesthesia on blood loss in transurethral prostatectomy*. Scott Med J 1990, 35 (1), 14-16.
- Miskowiak J, Frost J: *Blood loss during transurethral resection of the prostate*: Ugeskr Laeger 1996, 1, 158 (27), 3924-3927.
- Poulsen EU, Wedel P, Krarup T: *Evaluation of blood loss and absorption of irrigating fluid in transurethral resection of the prostate*. Ugeskr Laeger 1998, 27, 160 (31), 4528-4530.
- Oszlanczi J, Szabo M: *Measuring blood loss during transurethral resections*. Acta Chir Hung 1990, 31 (1), 69-73.
- Hahn RG: *Influence of variations in blood haemoglobin concentration on the calculation of blood loss and volumetric irrigating fluid balance during transurethral resection of the prostate*. Br J Anaesth 1987, 59 (10), 1223-1229.
- Sokeland J: *Combined sabal and urtica extract compared with finasteride in men with benign prostatic hyperplasia: analysis of prostate volume and therapeutic outcome*. BJU Int 2000, 86 (4), 439-442.
- Sieber PR, Rommel FM, Huffnagle HW et al: *The treatment of gross haematuria secondary to prostatic bleeding with finasteride*. J Urol 1998, 159 (4), 1232-1233.
- Hagerty JA, Ginsberg PC, Harmon JD, Harkaway RC: *Pretreatment with finasteride decreases perioperative bleeding associated with transurethral resection of the prostate*. Urology 2000, 55 (5), 684-689.
- Sandfeldt L, Bailey DM, Hahn RG: *Blood loss during transurethral resection of the prostate after 3 months of treatment with finasteride*. Urology 2001, 58 (6), 972-976.

Adres do korespondencji / Correspondence

Roland Dadej
Indywidualna Specjalistyczna Praktyka Lekarska
Os. Rzeczypospolitej 6
61-397 Poznań
tel. kom. 501 516 005
rolandd@onet.eu

Przetoki pęcherzowo-pochwowe – retrospektywna ocena wyników leczenia operacyjnego w latach 1991-2006 w materiale własnym

Vesicovaginal fistulas – retrospective analysis of own surgical experience from 1991 to 2006

Teresa Gawlik-Jakubczak¹, Kazimierz Krajka²

¹Oddział Urologii 7. Szpitala Marynarki Wojennej w Gdańsku

²Katedra i Klinika Urologii Akademii Medycznej w Gdańsku

Słowa kluczowe/key words

pochwa ► pęcherz ► przetoki moczowe ► radioterapia ► leczenie operacyjne
vagina ► bladder ► urinary fistula ► radiotherapy ► surgery

Streszczenie

Wstęp. Przetoki pęcherzowo-pochwowe są rzadkim i ciężkim powikłaniem operacji lub przebytej radioterapii w obrębie miednicy małej. Leczenie chorych z przetokami moczowymi pozostaje wyzwaniem terapeutycznym dla urologów. Wybór metody leczenia operacyjnego zależy od wielu czynników, jak etiologia, lokalizacja, wiek i stan ogólny chorej.

Cel pracy. Ocena najczęstszych przyczyn powstania i uzyskanych rezultatów leczenia z powodu przetok pęcherzowo-pochwowych zależnie od etiologii przetoki i obranej techniki operacyjnej w materiale własnym.

Materiał i metoda. W latach 1991-2006 w Klinice Urologii AM w Gdańsku operowano z powodu przetoki pęcherzowo-pochwowej 74 chore. Przetoki jatrogenne, pooperacyjne rozpoznano w 24 przypadkach, u pozostałych chorych – przetoki nowotworowe i popromienne. Pierwotną chorobą w przypadku 14 chorych były zmiany łagodne, w przypadku 60 chorych był to nowotwór, głównie rak szyjki macicy. Najczęściej wykonywano operacje zeszywania przetoki z dostępu pochwowego, zeszywania z dostępu brzuszego, przezpęcherzowego, plastyki pęcherza z użyciem jelita i przeszczepieniem ująć moczowodów, odprowadzenie moczu nadpęcherzowe sposobem Brickera, zamknięcie przetoki w innej technice – klej tkankowy lub laparoskopowo.

Wyniki. Wykonano 101 operacji pięcioma głównymi technikami. U wszystkich chorych uzyskano kontrolę odpływu moczu; niestety u 41 uzyskano ten rezultat wykonując nadpęcherzowe odprowadzenie moczu.

Wnioski. W większości przypadków możliwe jest zamknięcie przetoki moczowej poprzez operację rekonstrukcyjną lub nadpęcherzowe odprowadzenie moczu definitywne bądź czasowe. Ryzyko nawrotu przetoki pęcherzowo-pochwowej po leczeniu operacyjnym jest znacznie wyższe w populacji chorych po radioterapii w porównaniu z grupą chorych, która nie była poddana wcześniejszej radioterapii. U wyselekcjonowanych chorych możliwe jest zaszywanie przetoki pęcherzowo-pochwowej nawet po radioterapii w obszarze miednicy małej.

Summary

Introduction. Vesicovaginal fistulas are rare and serious complications to the pelvis after surgery or radiotherapy. The treatment of them despite an advance in medicine is still troublesome. For urologists the choice of treatment mode depends on many factors such as aetiology, localisation of fistula, age and a general status of patient.

The aim of the study. The aim of this work is an assessment of the main reasons of v-v fistulas in our material. We present the results of surgical treatment regarding the aetiology and performed surgical technique in our department experience.

Material and method. Between 1991-2006 in our department we operated on 74 patients for v-v fistulas. We recognised iatrogenic, postoperative fistulas in 24 cases, the rest were neoplastic and postradiation. The primary disease for 14 women was a benign disease, in the case of 60 patients it was neoplasm, mainly uterine cervix.

Results. 101 operations were performed using 5 main techniques – suture of fistula with vaginal approach, suture from abdominal, transvesical approach, cystojejunoplasty with transplantation of ureters, urinary diversion, closure with tissue glue or suture by laparoscopy. In all cases control of urine outflow was achieved. Regrettably in 41 cases we achieved this result performing urinary diversion. Some patients needed few operations to achieve the same results.

Conclusions. In the majority of cases is possible to close urinary fistula performing reconstruction surgery or urinary diversion (temporary or permanent). The risk of fistula recurrence is significantly higher in a group of patients after previous radiotherapy on pelvis. For selected patients even after RT on pelvis is manageable to suture fistula without urinary diversion.

Wprowadzenie

Przetoki moczowe, pęcherzowo-pochwowe (p-p), są od wieków znane jako powikłanie przedłużonego porodu. W wielu regionach świata, głównie w Afryce, nadal najczęstsze są przetoki położnicze. W Europie i Ameryce Północnej w ostatnich kilkudziesięciu latach doszło do zmiany i za najliczniejsze należy uznać przetoki pooperacyjne, następnie popromienne [1,2]. Jest to związane z lepszą opieką położniczą i doskonaleniem technik operacyjnych. Z drugiej strony podejmuje się leczenie chorych w zaawansowanych stadiach choroby nowotworowej, które dawniej wykluczano z leczenia. Rozległe operacje w miejscowo zaawansowanych nowotworach ginekologicznych wiążą się z podwyższonym ryzykiem uszkodzenia sąsiednich narządów – moczowodów, pęcherza moczowego czy odbytnicy – wytworzenia przetoki [3]. Radioterapia (RT), zarówno teleterapia jak i brachyterapia, okazała się niezwykle skuteczną metodą leczenia w przypadkach nowotworów macicy, raka szyjki i trzonu macicy. Łączenie obu metod pozwala na zwiększenie podawanej dawki ściśle w okolicę nowotworu. Wprowadzenie na szeroką skalę RT do terapii w przypadkach raka macicy zmieniło wskazania do leczenia operacyjnego chorych na te nowotwory. Najczęstszym powikłaniem RT jest wytworzenie przetoki popromiennej [4,5]. Dochodzi do niej w wyniku martwicy tkanki nowotworowej bądź martwicy zdrowej, okolicznej tkanki na skutek nieprawidłowego rozmieszczenia dawki promieniowania i jej przekroczenia. Wcześniejsze operacje w obrębie miednicy małej i następnie radioterapia zwiększają ryzyko powstania przetoki. Jest to tłumaczone nakładaniem się uszkodzeń i większymi zaburzeniami krążenia po RT w bliznowatych tkankach po wcześniejszych zabiegach operacyjnych [3,4,5]. Analizując metody postępowania operacyjnego w przypadku przetok, należy podkreślić, że przetoki moczowo-płciowe bardzo się różnią (zależnie od pochodzenia), wymagając indywidualizowanego doboru metody. W przypadku przetok pooperacyjnych, gdy chora nie przeżyła wcześniej radioterapii, możliwe jest wczesne leczenie operacyjne z rekonstrukcją dróg moczowych. W przetokach nowotworowych najczęściej spotykamy się z daleko zaawansowanym procesem nowotworowym. Podstawowym zadaniem jest usunięcie całej masy guza z – o ile to możliwe – marginesem zdrowej tkanki. Zazwyczaj po operacji konieczne jest zastosowanie radioterapii jako metody leczenia skojarzonego. W rezultacie nie można przeprowadzić dalszych operacji rekonstrukcyjnych i jedynym rozwiązaniem pozostaje wytworzenie nadpęcherzowego odprowadzenia moczu.

Przetoki popromienne stanowią odmienną grupę. Należą do niej zarówno chore leczone operacyjnie, a następnie poddane uzupełniającej RT, jak i chore leczone RT jako metodą samodzielną. Przy małych przetokach popromiennych można podjąć próbę operacji naprawczej po ustabilizowaniu się obszaru martwicy. Wymaga to zwykle od trzech do sześciu miesięcy [6,7]. Wcześniej zalecano okres oczekiwania między utworzeniem przetoki a leczeniem operacyjnym, sięgający nawet dwunastu miesięcy. W przetokach z rozległą martwicą i ubytkiem tkanki należy się spodziewać podobnego nasilenia zmian popromiennych w okolicznych tkankach i narządach. Znacznie mniejsza to szansa na prawidłowy proces gojenia po operacji rekonstrukcyjnej. Dodatkowo, operowanie w obszarze napromienianym (cięcie, koagulowanie) powiększa zaburzenia ukrwienia w tym rejonie i jest niekorzystnym czynnikiem w pro-

Tab. I. Choroby pierwotnie rozpoznane u chorych z przetokami p-p.

Table I. Primary diseases in group of patients with vesicovaginal fistulas.

Mięśniaki macicy	Proces zapalny	Rak szyjki macicy	Rak trzonu macicy	Mięsak macicy	Rak pęcherza moczowego
11	2	54	3	1	2

Tab. II. Etiologia przetok p-p.

Table II. Aetiology of vesicovaginal fistulas.

Przetoki pooperacyjne	24
Przetoki nowotworowe	14
Przetoki popromienne	36

Tab. III. Rodzaje wykonanych operacji i liczba nawrotów po zastosowaniu danej metody.

Table III. The mode of performed surgery and number of recurrences after surgery of vesicovaginal fistula.

Zeszycie z dostępu pochwowego	Zeszycie z dostępu brzuszno-	Cystojejunoplastyka	Nadpęcherzowe odprowadzenie moczu	Inne: klej tkankowy 2, laparoskopowo 1
8	30	18	41, w tym 5 szczelnych zbiorników	3
Nawrót 5	9	12	0	2

cesie gojenia. Możliwe jest wykonanie operacji rekonstrukcyjnej z dobrym rezultatem ostatecznym u chorej po radioterapii, ale dobór metody musi być zindywidualizowany, uwzględniający nasilenie odczynu popromiennego, stan ogólny i wiek chorej. W przypadku podejrzenia popromiennego charakteru przetoki konieczna jest dokładna weryfikacja, czy dana przetoka nie jest objawem nawrotu nowotworu, co nie jest rzadkie. Potwierdzenie obecności nowotworu (wznowy miejscowej) obecnie nie wyklucza chorej z dalszego leczenia, ale zasadniczo wpływa na wybór metody. Przetokę taką kwalifikuje się jako nowotworową. Operacja musi uwzględniać odpowiednio szeroki margines usuniętych tkanek. Ponowna radioterapia (reirradiacja), indywidualnie dobrana dla chorej, jest obciążona znacznie wyższym ryzykiem powikłań popromiennych z powodu kumulacji dawki.

Cel pracy

Celem pracy jest analiza najczęstszych przyczyn powstawania przetok pęcherzowo-pochwowych, przeprowadzona na podstawie materiału Kliniki Urologii AMG, oraz ocena wyników postępowania operacyjnego w przypadku przetok w aspekcie zastosowanej techniki operacyjnej. Analiza uwzględnia przebytą radioterapię przez część chorych z badanej grupy.

Materiał i metoda

W latach 1991-2006 w Klinice Urologii AM w Gdańsku operowano z powodu przetoki pęcherzowo-pochwowej siedemdziesiąt cztery chore. Dane dotyczące pacjentek, cech klinicznych, metody leczenia operacyjnego i przebytej radioterapii pochodzą z retrospektywnej analizy dokumentacji Kliniki. Informacje o przebytej radioterapii były weryfikowane w Klinice

Onkologii i Radioterapii AM w Gdańsku oraz na Oddziale Radioterapii Szpitala Morskiego w Gdyni. Chore były kierowane do gdańskiej Kliniki Urologii z całego regionu północno-wschodniego z oddziałów ginekologii, urologii i onkologii. Wszystkie chore zostały zaproszone na badania kontrolne. Z chorymi, które nie zgłosiły się, nawiązywano kontakt telefoniczny lub rozmawiano z rodziną. Dane dotyczące zgonów weryfikowano w Urzędzie Ewidencji Ludności. Najmłodsza pacjentka miała w chwili operacji dwadzieścia jeden lat, najstarsza siedemdziesiąt pięć (średnia wieku: 52 lata). W analizowanej grupie szesnaście kobiet wcześniej przeżyło próby zamknięcia przetoki w innych ośrodkach. Najdłuższy okres między ostatnią nieudaną operacją przetoki a zamknięciem przetoki wynosił dwanaście lat. Zmiany łagodne, nienowotworowe, były pierwotną chorobą u czternastu chorych, w tym u dwunastu kobiet były mięśniaki macicy, natomiast u dwóch – rozległe procesy zapalne w miednicy małej. Sześćdziesiąt chorych leczono z powodu choroby nowotworowej, w tym raka pęcherza moczowego (dwie chore), mięsaka macicy (jedna chora), raka endometrialnego trzonu macicy (trzy chore), raka szyjki macicy (pięćdziesiąt cztery chore).

Pięćdziesiąt jeden kobiet poddano radioterapii, wszystkie chorowały na raka macicy. Teleterapię skojarzoną z brachyterapią zastosowano u czterdziestu dziewięciu, teleterapię samodzielnie – u dwóch chorych. Dawki promieniowania mieściły się w granicach zalecanych. Trzy chore przeżyły reirradiację w indywidualnie zalecanej dawce (powtórna radioterapia) z powodu wznowy nowotworu po kilku latach.

Przetoki jatrogenne, pooperacyjne rozpoznano u dwudziestu czterech chorych. U jednej chorej po operacji urologicznej, jednej po cięciu cesarskim, dwudziestu dwóch po operacjach ginekologicznych usunięcia macicy z powodu mięśniaków lub nowotworu.

Przetoki nowotworowe rozpoznano u czternastu kobiet, u których potwierdzono w badaniu histopatologicznym obecność nowotworu w przetoce. Były to zarówno pierwotne nowotwory jak i wznowy. Najdłuższy okres między zakończeniem leczenia raka szyjki macicy (RT) a jego wznową w miednicy wynosił czterdzieści cztery lata.

Powstanie przetoki pęcherzowo-pochwowej u pozostałych trzydziestu sześciu chorych kobiet jest traktowane jako powikłanie przebytej radioterapii. Przetok położniczych nie stwierdzono w prezentowanym materiale.

Łącznie wykonano sto jeden operacji w różnych technikach operacyjnych:

- Zeszycie przetoki z dostępu pochwowego wykonano ośmiokrotnie, w pięciu przypadkach doszło do nawrotu przetoki.

- Zeszycie przetoki przezbrzusnie, przezpęcherzowo wykonano trzydziestokrotnie, nawrót przetoki stwierdzono po dziewięciu operacjach.

- Cystojejunoplastyka z przeszczepieniem ujęć moczowodów była wykonana w osiemnastu przypadkach, nawrót nastąpił po dwunastu operacjach.

- U czterdziestu jeden chorych wykonano nadpęcherzowe odprowadzenie moczu, w tym pięć chorych kobiet miało wytworzony szczelny zbiornik: sposobem Kocka (jedna), Indiana Pouch (cztery). Pozostałe trzydzieści sześć pacjentek miało wykonaną ureteroileocutaneostomię sposobem Brickera. Dla dwudziestu ośmiu kobiet nadpęcherzowe odprowadzenie moczu

było pierwszą operacją mającą na celu likwidację przetoki p-p. Dla trzynastu pacjentek była to kolejna operacja z powodu nawrotów przetoki. Nie stwierdzono nawrotu wycieku moczu przetoką po zastosowaniu tych technik.

- U jednej chorej zeszyto laparoskopowo pooperacyjną przetokę p-p. Nie zaobserwowano nawrotu.

- U dwóch chorych zastosowano klej tkankowy do zamknięcia małej przetoki. U jednej chorej bez RT w przeszłości nastąpił wczesny nawrót przetoki p-p. Chora była ponownie operowana przezbrzusnie, przezpęcherzowo z dobrym rezultatem. U drugiej chorej również doszło do wczesnego nawrotu przetoki. U pacjentki, po radioterapii przeprowadzonej dwadzieścia trzy miesiące wcześniej, wykonano cystojejunoplastykę z powodu przetoki p-p. Od tego czasu utrzymywał się niewielki, stały wypływ moczu pochwą. Zastosowano metodę z użyciem kleju tkankowego bez dobrego efektu. Ostatecznie wykonano nadpęcherzowe odprowadzenie moczu sposobem Brickera.

Łącznie do nawrotu przetoki p-p doszło u szesnastu chorych, u trzech wystąpił więcej niż jeden nawrót. W tej grupie dwanaście kobiet przeżyło w przeszłości radioterapię, cztery nie były napromieniane. Wśród nich trzy chore miały przetoki pooperacyjne po usunięciu mięśniakowatej macicy, jedna – przetokę zapalną w przebiegu procesu zapalnego w miednicy w ciężkiej cukrzycy.

W grupie I wśród chorych leczonych z dostępu pochwowego, u których stwierdzono nawrót przetoki dwie chore nie przeżyły radioterapii.

W grupie II, wśród chorych z nawrotem, tylko jedna chora nie była leczona RT.

W grupie III wszystkie chore z nawrotem przetoki po cystojejunoplastyce przeżyły wcześniej RT.

Jedna chora po RT wymagała siedmiu operacji przetok p-p w różnych technikach. Udało się zeszyć przetokę p-p, bez wykonania nadpęcherzowego odprowadzenia moczu. Chora miała już wcześniej wyłoniony sztuczny odbył z powodu uszkodzenia popromiennego jelit.

Dwie chore wymagały trzech operacji do zamknięcia przetok: jedna po RT, jedna z przetoką pooperacyjną po usunięciu mięśniakowatej macicy. Chora z przetoką pooperacyjną miała ostatecznie zeszytą przetokę z dostępu pochwowego. Chora po RT w przebiegu raka szyjki macicy miała wytworzone nadpęcherzowe odprowadzenie moczu po zakończonych nawrotem przetoki operacjach cystojejunoplastyki, a następnie zeszyca z dostępu brzuszno, przezpęcherzowego.

U trzech chorych kobiet (wszystkie po RT) po kilku latach ponownie powstała przetoka p-p. Przetoki te zostały zakwalifikowane jako nowe przetoki popromienne.

Wśród chorych operowanych z powodu popromiennej przetoki p-p u dwóch pacjentek wkrótce po operacji doszło do nawrotu pod postacią przetoki pęcherzowo-pochwowej-jelitowej. Był to skutek rozszerzania się uszkodzeń obszaru niedokrwienia, związanych z wykonaną operacją. U jednej chorej przeprowadzono pierwotnie cystojejunoplastykę, u drugiej – zeszyca przetoki z dostępu brzuszno. U obu chorych wykonano kolejny zabieg – nadpęcherzowe odprowadzenie moczu – i wyłoniono sztuczny odbył. Uzyskano zamknięcie złożonych przetok. Niestety chore pozostawiono z dwiema stomiami.

W analizowanej grupie pięć chorych kobiet pierwotnie miało przetoki pęcherzowo-pochwowe-jelitowe, popromienne. Po wykonaniu pierwszej operacji zeszyca przetoki moczowo-

wej i jednoczasowego wyłonienia sztucznego odbytu doszło do nawrotu przetoki pęcherzowo-pochwowej. U wszystkich chorych wykonano jako kolejną operację ureteroileokutanęostomię. Również te chore ostatecznie pozostawiono z dwiema stomiami.

We wrześniu 2007 roku weryfikowano przeżycie całkowite. Żył trzydzieści osiem chorych, trzydzieści zmarło. Okres obserwacji chorych zawierał się w przedziale od 1 do 168 miesięcy. Krótki okres obserwacji spowodowany jest zgonem chorych wkrótce po operacji. Jedna chora zmarła z powodu atypowego zapalenia płuc w przebiegu pooperacyjnym. Jedna chora zmarła miesiąc po operacji z powodu zapalenia otrzewnej. Dwie chore zmarły po kilku latach z powodu innych nowotworów (raka piersi i raka jelita grubego). Z grupy chorych z pierwotną chorobą nienowotworową zmarły trzy osoby. W grupie chorych nowotworowych zmarły trzydzieści trzy osoby. Nie dysponujemy danymi dotyczącymi przyczyn zgonów. Większość chorych zmarła w domu i według informacji przekazanych od rodzin przyczyną zgonu był postęp choroby nowotworowej.

Dyskusja

Przetoki pęcherzowo-pochwowe są poważnym schorzeniem, w Polsce najczęściej powikłaniem operacji ginekologicznych, rzadziej radioterapii. W istotny sposób pogarszają jakość życia chorych i ograniczają ich aktywność. W przedstawionym materiale widoczna jest tendencja wzrostu liczby operowanych chorych w poszczególnych latach. Wiąże się to ze starzeniem się społeczeństw w krajach wysoko uprzemysłowionych, wzrostem zachorowań i wykrywalności nowotworów narządu rodowego oraz podejmowaniem leczenia chorych nawet w zaawansowanych stadiach choroby. W rezultacie rośnie liczba chorych z powikłaniami pooperacyjnymi lub popromiennymi w postaci przetok moczowo-płciowych [1,2,3,4]. Mnogość opisanych technik operacyjnych wskazuje na ich niezadowalającą skuteczność [1,2,5,6,7]. W chirurgii przetok istnieje zasada zmniejszającej się szansy wyleczenia przy każdym kolejnym zabiegu, co oznacza, że następne operacje mają coraz wyższy stopień trudności, a ryzyko powikłań rośnie. Nawrót przetoki oznacza nie tylko niepowodzenie przy zastosowanej metodzie, ale jest również ogromnym problemem dla chorej. Może on wystąpić w każdym okresie po operacji, choć najczęściej ujawnia się wkrótce po usunięciu cewnika. W materiale Kliniki Urologii AM w Gdańsku większość przetok jest wynikiem przebytej radioterapii, natomiast na drugim miejscu są przetoki pooperacyjne. Inne przyczyny, jak nacieki nowotworu, stan zapalny są rzadkie i stanowią niewielki odsetek w przedstawionej grupie chorych.

W publikacjach z lat 1950-1960 głównie opisywano leczenie chorych z przetokami położniczymi, najczęstszych w tym okresie [9]. W następnych latach, w związku z rosnącą liczbą wykrywanych i leczonych operacyjnie nowotworów macicy, zwiększyła się liczba przetok pooperacyjnych. W latach sześćdziesiątych XX wieku wprowadzono do leczenia brachyterapię nowe źródła promieniowania: kobalt, cez i iryd. Zwiększenie liczby chorych leczonych radioterapią jako metodą samodzielną, lub skojarzoną oraz kwalifikowanie do leczenia chorych nawet w zaawansowanych stadiach nowotworu, spowodowało zwiększenie się liczby przetok popromiennych. Przetoki moczowo-płciowe są rzadko spotykanym schorzeniem. Powstanie przetoki popromiennej jest poważnym powikłaniem przebytej

radioterapii, zależy od zastosowanej metody, ale nie jest częste i według różnych źródeł waha się od 1,3% do 10% [4,5]. Jest zależne od zastosowanej metody radioterapii.

W wielu ośrodkach leczono niewielu chorych. Poszczególne prezentowane grupy pacjentów nie są porównywalne między sobą. Nie można porównywać otrzymanych wyników leczenia u chorych z przetokami pooperacyjnymi, często nieobciążonymi wcześniejszymi próbami zamknięcia przetok, z wynikami otrzymanymi wśród chorych z przetokami popromiennymi, i/ lub po wielokrotnych nieudanych próbach zamknięcia. Największy materiał został zebrany i przedstawiony przez zespół z Kliniki Mayo. Dotyczył trzystu trzech kobiet, leczonych w latach 1970-1985. Chore z przetokami popromiennymi stanowiły 6% [12]. Shlomo Raz w ciągu dziesięciu lat leczył dwieście dwadzieścia dziewięć chorych, w tym 4% stanowiły chore z przetokami popromiennymi [13]. W doniesieniu Stega i Chichie z Paryża w latach 1970-1981 leczono z powodu przetok urogenitalnych siedemdziesiąt pięć kobiet, ale nie było w tej grupie żadnej chorej z przetoką popromienną [14]. W piśmiennictwie polskim Spruch i Michalak przedstawili dużą grupę siedemdziesięciu czterech chorych z przetokami p-p, w tym dziesięć miało etiologię położniczą, a sześćdziesiąt cztery – pooperacyjną. Przetok popromiennych nie stwierdzono [15]. Jeromin i Prelich przedstawili natomiast czterdzieści siedem chorych z przetokami p-p. W tej grupie trzydzieści siedem kobiet miało przetoki pooperacyjne, pięć – przetoki popromienne [16]. W pracy z 1982 roku Borówka i Witeska analizowali czterdzieści trzy chore z przetokami p-p. Przetoki po operacjach ginekologicznych stwierdzono u trzydziestu dwóch chorych, po położniczych – osiem, trzy po RT oraz trzy pourazowe [17]. W materiale Kliniki Urologii AMG popromienne przetoki pęcherzowo-pochwowe rozpoznano u trzydziestu sześciu chorych spośród leczonych siedemdziesięciu czterech, tj. 48,6% leczonych.

Głównym powikłaniem u chorych po RT jest popromienne uszkodzenie okolicznych tkanek. Bezpośrednia martwica wymaga szerokiego wycięcia, ale okoliczne tkanki i narządy, nawet pozornie makroskopowo niezmiennione, również są uszkodzone. Ich zdolność do regeneracji i gojenia jest znacznie obniżona. Te czynniki były powodem idei przemieszczania zdrowych tkanek spoza obszaru napromieniania do operacji rekonstrukcyjnych. Opisano użycie płata włóknisto-tłuszczowego pobranego z wargi sromowej dużej, z przyśrodkowej części uda, mięśnia smukłego uda, fragmentu sieci lub otrzewnej, bądź jelita [1,2,8,11]. W opisywanym materiale przy zaszyciu z dostępu brzuszno-autorzy niniejszego opracowania stosowali przemieszczony płat sieci większej.

Wiele miejsca w publikacjach poświęcono wskazaniom do stosowania różnych technik operacyjnych. Rozmiar otworu przetoki nie stanowi przeszkody, nawet duży ubytek tkanki pęcherza może być bezpiecznie zamknięty zarówno z dostępu pochwowego jak i brzuszno [7,9]. Ważnym czynnikiem jest lokalizacja otworu. Położenie w bezpośrednim sąsiedztwie ujść moczowodowych wymaga zwykle przeszczepienia jednego lub obu moczowodów. Położenie otworu wysoko w pęcherzu moczowym powoduje, że lepszy dostęp uzyskujemy przezbrzusnie. Dostęp pochwoy jest wybierany przez ginekologów z racji większego doświadczenia w operacjach z tego dojsia. Urologicy częściej stosują dostęp przezbrzusny. Stwarza on dobre warunki w przetokach pooperacyjnych, nawrotowych, pozwala na dokładną kontrolę jamy brzusznej i wykluczenie wznowy

nowotworu. Droga przezpochwowa jest powszechnie akceptowana jako najmniej inwazyjna i mniej obciążająca dla chorej [8,9,12,14]. Shlomo Raz opisał grupę dwustu siedmiu chorych leczonych z powodu przetok p-p. Wszystkie chore były operowane z dostępu pochwowego, w tym osiem przebyło RT. Zaszycie przetoki uzyskano w 97% [13]. Dostęp pochwowo zastosowaliśmy ośmiokrotnie. Stanowi to 8% ogółu zastosowanych technik. W pięciu przypadkach niestety nastąpił nawrót przetoki, który ostatecznie zamknięto u dwóch chorych, ponownie stosując dostęp pochwowo. U trzech kobiet występowały przetoki po operacji usunięcia macicy z powodu mięśniaków, u jednej – popromienna. Wyniki uzyskane w Klinice Urologii AMG są gorsze od podawanych w piśmiennictwie. Na uzyskane rezultaty wpływ ma, jak się zdaje, niewielka liczba wykonanych operacji z tego dostępu i wynikające stąd małe doświadczenie. Jednak ponowne operacje wykonane przy tym dostępie pozwoliły zamknąć przetoki u dwóch chorych. Zeszycie z dostępu brzuszno zastosowaliśmy trzydziestokrotnie. Było to związane ze znacznym odsetkiem przetok nawrotowych i popromiennych w grupie opisywanych pacjentek. Nawrót wystąpił po dziewięciu operacjach, w tym trzykrotnie u jednej chorej. Dostęp przezbrzuszy, przepęcherzowy był wybierany w Klinice z powodu wysokiego odsetka chorych na nowotwory, z których większa część przebyła także radioterapię. Pozwala na dobry wgląd w operowany rejon, możliwe jest szerokie wypreparowanie okolicznych narządów i przemieszczenie w okolicę zamykanej przetoki zdrowej, dobrze ukrwionej sieci. Pozwala również na kontrolę, czy nie doszło do wznowy lub rozsiewu procesu nowotworowego. W naszej praktyce był to najczęściej wykonany zabieg mający na celu zamknięcie przetoki z zachowaniem pęcherza. Uwzględniając liczbę chorych po radioterapii, wyniki należy uznać za zadowalające. W piśmiennictwie zalecano ten dostęp przy nawrotowych bądź wysoko zlokalizowanych przetokach p-p oraz przy przetokach popromiennych [7,8,17]. Cystojejunoplastyka jest zabiegiem, w którym wykorzystuje się zasadę przemieszczenia zdrowej tkanki w celu poprawy, przyśpieszenia gojenia. Przemieszczamy zdrowy, dobrze ukrwiony fragment jelita i zamykamy ubytek ściany pęcherza powstały w wyniku martwicy. Odświeżenie brzegów poprzez wycięcie martwiczych brzegów przetoki powiększa rozmiar ubytku. Często konieczne jest przeszczepienie ująć jednego lub obu moczowodów z uwagi na lokalizację przetoki w okolicy trójkąta pęcherzowego. Jest to metoda wskazana u chorych z dużym ubytkiem tkanek – w rozległych przetokach położniczych lub popromiennych. Warunkiem powodzenia jest sprowadzenie zdrowego fragmentu jelita i wycięcie jak największej ilości uszkodzonej ściany pęcherza. Wykonano osiemnaście zabiegów cystojejunoplastyki, po dwunastu operacjach wystąpił nawrót przetoki. Był to zazwyczaj niewielki wyciek; nieszczelność najczęściej występowała w linii szwów. Prawdopodobnie zbyt oszczędne wycięcie brzegów przetoki było przyczyną słabego gojenia w miejscu wszycia łąki z jelita. Należy wyjaśnić, że wszystkie chore leczone tą metodą przebyły radioterapię. Wyniki uzyskane tą metodą w Klinice Urologii AMG są niezadowalające i wymagają przeprowadzenia dodatkowej analizy. Nadpęcherzowe odprowadzenie moczu sposobem Brickera jest akceptowanym postępowaniem u chorych z przetokami p-p po radioterapii. Zabieg ten można wykonać u chorych obciążonych internistycznie lub z chorobą nowotworową, leczonych nieradykalnie. W porównaniu z operacjami rekonstrukcyjnymi, które obciążone są wyższym ryzykiem niepowodzenia (ryzykiem nawrotu przetoki lub

poszerzenia obszaru martwicy i powstania przetoki z jelitem), daje możliwość zamknięcia przetoki nawet chorym, którzy nie mogą być leczeni radykalnie. Przyjmuje się, że nadpęcherzowe odprowadzenie moczu metodą Brickera ogólnie pogarsza jakość życia chorych. Dla chorych z przetokami moczowymi oznacza jednak poprawę w tym zakresie, gdyż pozwala na kontrolę nad wypływem moczu. Nawet starsze pacjentki przy prawidłowo wyznaczonym miejscu stomii i wypukłym kominku jelita nie mają problemów z naklejaniem płytek czy wymianą worków. U chorych szczególnie obciążonych możliwe jest wytonienie nadpęcherzowego odpływu bez wykonania cystektomii. Skracza czas trwania operacji, zmniejsza utratę krwi i pooperacyjne dolegliwości bólowe, skracza czas rekonwalescencji. W przedstawionej grupie chorych nadpęcherzowe odprowadzenie moczu wykonano u czterdziestu jeden chorych. Pozwoliło to na osuszenie przetoki i zabezpieczenie swobodnego odpływu moczu z górnych dróg moczowych, również w przypadku zaawansowanej choroby nowotworowej. Od niedawna podejmowane są próby zaszycia przetok p-p laparoskopowo. Wskazania do laparoskopii w przetokach moczowo-płciowych są bardzo ograniczone. Chore po radioterapii nie są dobrymi kandydatkami z uwagi na zrosty i popromienne zwłóknienie tkanek. U chorych z przetokami pooperacyjnymi mogą występować blizny, zrosty, moczokrwinki, będące rezultatem wcześniejszej operacji powikłanej przetoką. Efekt kosmetyczny nie jest w tych przypadkach najczęściej istotny z powodu istniejących już blizn pooperacyjnych, jak również zaawansowanego wieku większości chorych. W prezentowanej grupie u jednej chorej z małą przetoką pooperacyjną po usunięciu mięśniakowatej macicy udało się zaszyć otwór laparoskopowo.

Zamknięcie czy osuszenie przetoki moczowo-płciowej jest dla chorej bardzo ważne, nawet w sytuacji, gdy wyleczenie z choroby nowotworowej jest niemożliwe. Poprawia się istotnie komfort ostatnich miesięcy życia pacjentek, które giną z rozsiewu choroby nowotworowej, ale bez przetok, odleżyn czy odparzeń. W przypadku chorych z przetokami popromiennymi należy wnikliwie rozważyć wybór między operacją rekonstrukcyjną a nadpęcherzowym odprowadzeniem moczu. Operacje rekonstrukcyjne obciążone są znacznie wyższym ryzykiem niepowodzenia. Chore narażone są wówczas na kolejne operacje. Powinno się także uwzględnić, że wszystkie chore z przetokami popromiennymi mają uszkodzony cały pęcherz przez promieniowanie jonizujące. Po zamknięciu przetoki będą występowały u nich przez wiele lat zaburzenia pod postacią popromiennego zapalenia pęcherza moczowego, jak również zaburzenia czynnościowe pęcherza [18]. Ważnym czynnikiem wpływającym na decyzję o rodzaju wykonanego zabiegu jest wiek chorej. Młode kobiety gorzej tolerują stomię moczową. Wywiera to dodatkową presję na operatorze, by przeprowadzić operację rekonstrukcyjną. Podsumowując zebrany materiał należy zauważyć, że postęp w radioterapii w ostatnich latach jest bardzo duży. Wprowadzenie nowych technik radioterapii z pól zewnętrznych, stosowanie innych osłon, jak również wprowadzenie sprzętu nowej generacji powinno przynieść znaczny spadek ciężkich powikłań popromiennych, jakimi są przetoki pęcherzowo-pochwowe. Przykładem zachodzących zmian są przetoki położnicze, które wraz z poprawą opieki nad rodzącą zostały wyeliminowane w krajach rozwiniętych, w tym w Polsce. Właściwy dobór metody operacyjnej pozwala pomóc niemal każdej chorej z przetoką p-p.

Wnioski

1. W większości przypadków możliwe jest zamknięcie przetoki moczowej operacją rekonstrukcyjną lub przez nadpęcherzowe odprowadzenie moczu definitywne lub czasowe.

2. Ryzyko nawrotu przetoki pęcherzowo-pochwowej po leczeniu operacyjnym jest znacznie wyższe w populacji chorych po radioterapii w porównaniu z grupą chorych nieleczonych radioterapią.

3. Możliwe jest skuteczne zaszywanie przetoki pęcherzowo-pochwowej po radioterapii w obszarze miednicy małej u wyselekcjonowanych chorych.

Adres do korespondencji / Correspondence

Teresa Gawlik-Jakubczak
7. Szpital Marynarki Wojennej
Oddział Urologii
ul. Polanki 117
tel. (058) 741 63 01
teresaj@amg.gda.pl

Piśmiennictwo / References

1. Leach G, Trockman B: *Surgery for vesicovaginal fistula and urethrovaginal fistula and urethral diverticulum*. In Walsh P, Retik A, Vaughan D, Wein A, Campbell's Urology, Philadelphia 7th edition 1998, VB Saunders, 1135-1153.
2. Hilton P: *Fistulae*. In Shaw R, Souter W, Stanton S; *Gynaecology*, 2nd edn. London, Churchill-Livingstone, 1997; 835-856.
3. Lanciano R, Martz K, Montana G, Hanks G: *Influence of age, prior abdominal surgery, fraction size, and dose on complications after radiation therapy for squamous cell cancer of the uterine cervix*. *Cancer* 1992, 8, 2124-2130.
4. Van Nagell J, Parker J, Marujama Y et al: *Bladder or rectal injury following radiation therapy for cervical cancer*. *Am J Obstet Gynecol* 1974, 6, 727-732.
5. Boronow R, Rutledge F: *Vesicovaginal fistula, radiation and gynecologic cancer*. *Am J Obstet Gynecol*. 1971, 111, 85-90.
6. Blandy J, Badenoch D, Fowler C et al: *Early repair of iatrogenic injury to the ureter or bladder after gynecological surgery*. *J Urol* 1991, 146, 761-765.
7. Gerber G, Schoenberg H: *Female urinary tract fistulas*. *J Urol* 1993, 149, 229-236.
8. Woo H, Rosario D, Chapple C: *The treatment of vesicovaginal fistulae*. *Eur Urol* 1996, 29, 1-9.
9. Moir Ch: *Personal experiences in the treatment of vesicovaginal fistulas*. *Am J Obstet Gynecol* 1956, 3, 476-791.
10. von Theobald P, Hamel P, Febraro W: *Laparoscopic repair of a vesicovaginal fistula using an omental J flap*. *Br J Obstet Gynaecol* 1998, 105, 1216-1218.
11. Aartsen E, Sindram S: *Repair of the radiation induced rectovaginal fistulas without or with interposition of the bulbocavernosus muscle (Martius procedure)*. *Eur J Surg Oncol* 1988, 14, 171-177.
12. Lee R, Symmonds R, Williams T: *Current status of genitourinary fistula*. *Obstet Gynecol* 1988, 3, 313-319;
13. Raz S, Bregg K, Nitti V, Sussman E: *Transvaginal repair of vesicovaginal fistula using a peritoneal flap*. *J Urol* 1993, 150, 56-59.
14. Steg A, Chiche R: *The challenging vesicovaginal fistula*. *Eur Urol* 1983, 9, 157-163.
15. Spruch T, Michalak J, Klijer R: *Wyniki leczenia przetok pęcherzowo-pochwowych*. *Ginekol Pol* 2001, 72, 11, 862-866.
16. Jeromin L, Prelich A, Lipiński P: *20-letnie doświadczenia w leczeniu przetok pęcherzowo-pochwowych*. *Urol Pol* 1996, 3, 294-299.
17. Borówka A, Witeska A: *Wyniki operacyjnego leczenia przetok pęcherzowo-pochwowych z dostępu śródtrzewnowo-przezpęcherzowego*. *Ginekol Pol* 1981, 8, 739-742.
18. Hilton P: *Urodynamic findings in patients with urogenital fistulae*. *Br J Urol* 1998, 81, 539-542.

Zastosowanie toksyny botulinowej typu A (BTx A) u dzieci z nadaktywnym i/lub spastycznym wypieraczem – doniesienie wstępne

Botulinum toxin application in children with overactive and/or spastic detrusor – preliminary report

Janusz Sulisławski, Wiesław Urbanowicz

Klinika Urologii Dziecięcej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Słowa kluczowe/key words

dzieci ▶ pęcherz neurogenny ▶ nadaktywność wypieracza ▶ toksyna botulinowa
children ▶ neurogenic bladder ▶ detrusor overactivity ▶ botulinum toxin

Streszczenie

Wstęp. Zaburzenia neurogenne pęcherza moczowego u dzieci są najczęściej wynikiem przepukliny oponowo-rdzeniowej. Zachowawcze postępowanie u około 10% pacjentów jest niewystarczające; wymagane są zabiegi zwiększające pojemność pęcherza moczowego oraz powodujące spadek ciśnienia. Zabiegi te są obciążone ryzykiem powikłań chirurgicznych i metabolicznych.

Cel pracy. Celem pracy jest wstępna ocena efektów zastosowania toksyny botulinowej typu A (Btx A) u dzieci z „opornym” pęcherzem neurogennym typu III.

Materiał i metoda. Spośród 212 pacjentów z pęcherzem neurogennym u 20 standardowe postępowanie było nieskuteczne. Były to dzieci z III typem pęcherza neurogennego, u których zastosowano BTx A, ostrzykując ścianę pęcherza moczowego cystoskopowo podając 10-12 U/ kg m.c. preparatu Botox®, nie przekraczając całkowitej dawki 300 U. Efekt terapeutyczny oceniano wykonywanymi, co miesięcznymi badaniami cystometrycznymi przez okres 9 miesięcy. Ponadto po 3 miesiącach wykonywano kontrolną cystografię mikcyjną.

Wnioski. Toksyna Botulinowa typu A jest bezpieczna i nie wywołuje działań ubocznych. Daje istotną statystycznie poprawę parametrów: badanie cystometryczne wykazało ją u 90% pacjentów leczonych tą metodą w Klinice Urologii Dziecięcej CM UJ. Ograniczeniem tej metody leczenia jest czasowe działanie BTx A. Jej zastosowanie pozwala odroczyć decyzję o rozległym zabiegu chirurgicznym, jakim jest augmentacja pęcherza moczowego u dzieci.

Summary

Introduction. Neurogenic disorders of the urinary bladder in children are in most cases due to myelomeningocele. Standard therapy is not effective in about 10% patients. These cases require surgical procedures such as urinary bladder augmentation. These procedures are associated with surgical and metabolic complications.

The aim of the study. This is a preliminary report of the use of botulinum toxin in children “resistant” to standard therapy with type III neurogenic urinary bladder.

Material and methods. Among 212 children with neurogenic bladder, classical therapy was not effective in 20 cases. All these cases were children with type III neurogenic bladder. In these cases botulinum toxin A was injected into detrusor at 10-12 U/ kg b.w. dose, but the total dose did not exceed 300 U. Therapeutic effects was assessed by cystometric investigations performed monthly throughout a 9 month period. Moreover, control VCUG was executed after 3 months. T-test for relative variables was used for statistical evaluation of the obtained parameters.

Conclusions. Type A botulinum toxin is safe and do not provokes any side effects. Statistically, it results in the improvement of cystometric investigation parameters. Temporary action of the BTx A present the limitation of this treatment method. Its use allows to postpone the decision concerning extensive surgical procedure – urinary bladder augmentation in children.

Wprowadzenie

Neurogenne zaburzenia czynności pęcherza moczowego należą do najczęściej występujących dolegliwości urologicznych u dzieci. Szacuje się, że stanowią one około 25% zaburzeń urologicznych w grupie pacjentów pediatrycznych. W ponad 90% przypadków przyczyną tego schorzenia są wady dysgraficzne, występujące u od jednego do dwójga dzieci na tysiąc

żywych urodzeń [1]. Innymi przyczynami zaburzeń neurogennych dolnych dróg moczowych u dzieci są wady wrodzone odbytu i odbytnicy, stany po leczeniu chorób nowotworowych w obrębie miednicy mniejszej oraz urazy rdzenia kręgowego, szyi pęcherza moczowego i tylnej cewki moczowej.

Obecny podział neurogennych zaburzeń dolnych dróg moczowych opiera się na zmianach stwierdzanych badaniem urodynamicznym w zakresie mięśnia wypieracza, zwieraczy

cewki moczowej, zaburzeń czucia wypełniania i parcia oraz podatności ściany pęcherza moczowego. Według tego podziału występują cztery nieprawidłowości (tab. I) [1]. Pośród nich typ III stanowi najgorzej rokującą postać, w której występuje zarówno spastyczny zwieracz jak i wypieracz. Nieleczona bądź leczona niewystarczająco lub zbyt późno wada ta szybko prowadzi do destrukcyjnych zmian w górnych drogach moczowych, których następstwem jest postępująca niewydolność nerek. Standardowe postępowanie polega na zastosowaniu czystego przerywanego cewnikowania (CIC), podaży leków antycholinergicznych oraz $\alpha 1$ blokerów. Jednak u części pacjentów takie działanie jest niewystarczające [2]. W przypadkach braku poprawy lub nietolerancji leków antycholinergicznych wymagane są zabiegi obniżające ciśnienie śródpecherzowe i zwiększające pojemność pęcherza moczowego.

W ostatnich latach wprowadzono substancje neuroaktywne, podawane miejscowo we wlewkach dopęcherzowych lub w ścianę pęcherza moczowego w celu wywołania relaksacji mięśnia wypieracza i obniżenia ciśnienia śródpecherzowego z następowym wzrostem jego pojemności oraz wzrostem podatności ściany pęcherza moczowego. Do najczęściej stosowanych substancji należą oksybutynina, resinferatoksyna oraz toksyna botulinowa typu A.

Cel pracy

Celem pracy jest ocena działania toksyny botulinowej typu A w leczeniu „opornego” na leczenie zachowawcze spastycznego i nadaktywnego mięśnia wypieracza u dzieci z neurogennymi zaburzeniami dolnych dróg moczowych w następstwie przebytej przepukliny oponowo-rdzeniowej.

Materiał i metoda

Z grupy dwustu dwunastu pacjentów z pęcherzem neurogennym do leczenia BTx A zakwalifikowano dwadzieścioro

Tab. I. Klasyfikacja zaburzeń neurogennych pęcherza moczowego na podstawie badań urodynamicznych.

Table I. Classification of neurogenic disorders of the urinary bladder on basis of urodynamic studies.

	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV
Zwieracz	spastyczny	wiotki	spastyczny	wiotki
Wypieracz	wiotki	wiotki	spastyczny	spastyczny

Tab. II. Zmiany w badaniach urodynamicznych po zastosowaniu BTx A.

Table II. Changes in urodynamic studies after using BTx A.

	Podatność ściany					Pojemność pęcherza moczowego					BLPP				
	Średnia	Odch. stand.	N	T	P	Średnia	Odch. stand.	N	T	P	Średnia	Odch. stand.	N	T	P
Przed BTx A	2,122	–	–	–	–	111,4	–	–	–	–	49,4	–	–	–	–
1 mies.	6,11	2,83	18	–5,49	0,00038	208,5	57,2	18	–8,44	0,000014	33,1	20,41	18	2,68	0,02
3 mies.	5,75	2,34	16	–5,45	0,00095	190,12	33,16	16	–6,07	0,0005	36,00	11,23	16	1,72	0,12
6 mies.	3,46	1,95	18	–2,38	0,04	142,00	24,61	18	–3,05	0,01	38,77	11,56	18	1,87	0,09
9 mies.	2,75	1,99	18	–1,31	0,22	133,4	59,88	18	–2,71	0,02	46,66	10,07	18	0,75	0,47

Różnica istotna statystycznie, gdy $p < 0,05$

dzieci. Grupę tę stanowiło dwanaście dziewczynek i ośmiu chłopców. Wiek dzieci wahał się od 3 lat i 2 miesięcy do 16 lat i 4 miesięcy. Średnia wieku dzieci wynosiła 8 lat i 4 miesiące. Wszyscy pacjenci przebyli leczenie operacyjne w okresie noworodkowym z powodu wrodzonej przepukliny oponowo-rdzeniowej. Typ zaburzeń neurogennych dolnych dróg moczowych został określony jako III według klasyfikacji urodynamicznej. Spośród zakwalifikowanych dwudziestu chorych, u szesnastu, mimo zastosowanego leczenia antycholinergicznego oraz CIC, nie uzyskano poprawy w zakresie nadaktywności mięśnia wypieracza oraz pojemności pęcherza moczowego bądź nastąpiło nasilenie odpływów pęcherzowo-moczowodowych. U pozostałych dzieci stwierdzono objawy nietolerancji na leki antycholinergiczne.

Żaden z pacjentów nie oddawał samodzielnie moczu, u wszystkich stwierdzono głębokie zaburzenia czucia wypełnienia pęcherza moczowego i duże ciśnienia śródpecherzowe z niską podatnością ściany i wysokim BLPP (Bladder Leak Point Pressure), czyli ciśnieniu, przy którym występuje spontaniczny wyciek moczu przez cewkę moczową. Do oceny skutków leczenia stosowano badanie cystometryczne. Badanie to przeprowadzono u wszystkich dzieci w tych samych warunkach. Sól fizjologiczna podawana do pęcherza moczowego miała temperaturę pokojową. Szybkość wypełniania pęcherza moczowego nie przekraczała 10% spodziewanej pojemności pęcherza moczowego na minutę, a w przypadku podejrzenia małej pojemności pęcherza moczowego w wyniku dużej spastyczności wypieracza, 5% należnej pojemności pęcherza moczowego na minutę. W każdym przypadku badanie cystometryczne wykonywano trzykrotnie. Uśrednione wyniki badań cystometrycznych dla całej grupy pacjentów zakwalifikowanych do leczenia BTx A przedstawia tabela II.

Badania izotopowe wykazały u wszystkich dzieci cechy uszkodzenia miąższu nerek z obecnością blizn. W cystografii mikcyjnej obustronne odpływy pęcherzowo-moczowodowe stwierdzono u sześciorga dzieci. U pozostałych jednostronne, ale u wszystkich powyżej trzeciego stopnia zaawansowania.

Ostrzyknięcie pęcherza moczowego BTx A przeprowadzono w znieczuleniu ogólnym. Pod kontrolą cystoskopu toksynę wstrzykiwano w ścianę pęcherza moczowego przez 30-50 wkłuc w 4-5 promieniście rozchodzących się liniach od fałdu międzymoczowodowego w kierunku szczytu, pod błonę słuzową, ostrzykując cały pęcherz moczowy z wyjątkiem trójkąta. Dawka wynosiła od 10 do 12 jednostek preparatu Botox® na kilogram masy ciała, jednak nie więcej niż 300 jednostek.

Do domu pacjentów wypisywano w drugiej dobie po zabiegu. Kontrolne badania cystometryczne wykonywano co miesiąc, do momentu stwierdzenia powrotu parametrów ocenianych do wartości podobnych sprzed podania botuliny. W ocenie uwzględniano:

- pojemność pęcherza moczowego,
- podatność ściany pęcherza moczowego,
- BLLP,
- ocenę aktywności mięśnia wypieracza.

W trzecim miesiącu po podaniu BTx A wykonywano kontrolną cystografię mikcyjną.

Po podaniu toksyny botulinowej odstawiono leki antycholinergiczne na okres, w którym obserwowano jej działanie za pomocą badań urodynamicznych. CIC było kontynuowane tak jak przed zastosowaniem BTx A.

Wyniki

U żadnego dziecka leczonego BTx A nie stwierdzono powikłań ani działań ubocznych. Jak wcześniej wspomniano, skutki działania BTx A oceniano comiesięcznym badaniem cystometrycznym. Uzyskane uśrednione wyniki podatności ściany pęcherza moczowego i jego pojemności poddano analizie statystycznej. Do przeprowadzenia oceny wykorzystano test t-Studenta dla zmiennych zależnych. Według tego testu różnicę można uznać za statystycznie istotną, gdy parametr $p < 0,05$.

U dwóch spośród dwudziestu pacjentów poddanych leczeniu toksyną botulinową nie uzyskano poprawy. U pozostałych osiemnastu pacjentów nastąpiła znamienna statystycznie poprawa uzyskanych parametrów. W zapisie krzywej cystometrycznej po zastosowaniu BTx A stwierdzono zmniejszenie bądź całkowite zniesienie aktywności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego. Stan ten utrzymywał się przez sześć miesięcy, po czym zaobserwowano stopniowy powrót aktywności mięśnia wypieracza. Podatność ściany pęcherza moczowego z wartości wyjściowej 2,12 ml/cmH₂O wzrosła około trzykrotnie w ciągu pierwszego miesiąca od zastosowania BTx A – do wartości 6,11 ml/cmH₂O ($p = 0,00381$). Stan znamiennej statystycznie poprawy wartości podatności utrzymywał się przez okres sześciu miesięcy od podania toksyny botulinowej. Po tym czasie średnia wartość podatności wynosiła 3,46 ($p = 0,044018$). W ciągu kolejnych trzech miesięcy nastąpił spadek wartości podatności ściany pęcherza moczowego do wartości średniej 2,75 ml/cmH₂O, co nie stanowiło już znamiennej statystycznego wzrostu wartości parametru do stanu wyjściowego ($p = 0,22$). Z powodu wzrostu podatności ściany pęcherza moczowego

odnotowano także wzrost jego pojemności. Średnia pojemność wyjściowa wynosiła 111,4 ml. W pierwszym miesiącu po leczeniu nastąpił wzrost pojemności do wartości 208,5 ml, co stanowi także istotną statystycznie poprawę ($p = 0,000014$). Podobnie jak poprawa podatności ściany pęcherza moczowego, wzrost jego pojemności znamienno statystycznie utrzymywał się przez sześć miesięcy. Po tym okresie jej średnia wartość wynosiła 142 ml i także stanowiła istotną statystycznie różnicę ($p = 0,01$). W wyniku obniżenia wartości podatności ściany pęcherza moczowego w dalszym okresie obserwacji nastąpił także spadek jego pojemności. Jednak po upływie dziewięciu miesięcy średnia wartość pojemności wynosiła 133,4 ml, co stanowiło istotną statystycznie różnicę w stosunku do wartości wyjściowej ($p = 0,02$). W dalszym okresie obserwacji wartość ta spadła do wartości początkowej.

W trakcie całego okresu obserwacji analizowano także wartość BLLP. Średnia wartość wyjściowa tego parametru wynosiła 49,4 cmH₂O. Jednak poprawa statystyczna ustąpiła już w trzecim miesiącu obserwacji i średnia wartość BLLP wynosiła 36 cmH₂O ($p = 0,12$).

Wyniki analizy statystycznej powyższych parametrów zawiera tabela II.

Po trzech miesiącach od podania BTx A wykonywano kontrolną cystografię mikcyjną. We wszystkich przypadkach nastąpiło zmniejszenie odpływów pęcherzowo-moczowodowych. Uśrednione wyniki przedstawia tabela III. Po analizie statystycznej stwierdzono statystyczne zmniejszenie poziomu odpływu po stronie prawej, natomiast po stronie lewej różnica ta nie była istotna statystycznie.

Dyskusja

Leczenie dzieci z neurogennymi zaburzeniami czynności dolnych dróg moczowych należy do częstych zadań urologa dziecięcego. Bywa ono dużym wyzwaniem dla lekarza, a zakładane cele terapeutyczne mogą być trudne do osiągnięcia. Standardem postępowania w sytuacji spastyczności wypieracza bądź jego nadaktywności jest zastosowanie leków antycholinergicznych, odkażających drogi moczowe, CIC oraz $\alpha 1$ blokerów. Niektórzy autorzy oceniają, że takie postępowanie nie przynosi oczekiwanych efektów w około 10% przypadków [2]. Przypuszcza się, że przyczyną jest zbyt słaba odpowiedź na leki antycholinergiczne. Drugim powodem jest nietolerancja tych leków, objawiająca się bólami głowy, suchością błon śluzowych jamy ustnej, pojawieniem się lub nasileniem zaparć. W razie niepowodzenia leczenia zachowaw-

Tab. III. Analiza statystyczna odpływów pęcherzowo-moczowodowych.

Table III. Statistic analysis VUR.

	Odpływ prawostronny					Odpływ lewostronny				
	Średnia (stopień zaawansowania)	Odch. stand.	N	T	p	Średnia (stopień zaawansowania)	Odch. stand.	N	T	p
Przed Btx A	3,000	1,000	–	–	–	1,777	1,986	–	–	–
3 mies.	0,888	0,927	16	6,82	0,000134	0,777	1,092	16	2,26	0,0530

Legenda tabel analiz statystycznych:

Średnia – średnia wartość badanego parametru

Odch. Stand. – odchylenie standardowe – rozrzut wyników wokół wyliczonej średniej, w zakresie $\pm SD$ (średnia – odchylenie standardowe) znajduje się 68% uzyskanych wyników

N – liczba prób (pacjentów)

T – właściwa wartość testu t-Studenta dla zmiennych zależnych

P – różnica istotna statystycznie, gdy $p < 0,05$

czego przy postępującej degradacji funkcji nerek leczeniem z wyboru są zabiegi mające na celu powiększenie pojemności pęcherza moczowego. Znane są różne techniki operacyjne, w których wykorzystywane są elementy przewodu pokarmowego. Aby uniknąć następstw metabolicznych metod, polegających na zastosowaniu elementów przewodu pokarmowego, opracowano technikę autoaugmentacji pęcherza moczowego bądź zwiększenie objętości za pomocą wstawki wykonanej z moczowodu, np. nieczynnej nerki [3,4,5]. Zabiegi są jednak rozległe i obciążone potencjalnymi powikłaniami wczesnymi i późnymi. Powiększanie pęcherza moczowego detubularyzowaną wstawką z jelita prowadzi do szeregu zaburzeń metabolicznych, a w szczególności do zwyżki poziomu jonów chlorowych i potasowych, spadku sodowych oraz do kwasicy metabolicznej. Ta ostatnia jest bardzo niekorzystna dla pacjentów w okresie wzrostu i może wpływać na jego zahamowanie na skutek utraty dwuwęglanów, zmniejszenia resorpcji zwrotnej jonów wapniowych z przesączu pierwotnego kłębuszków nerkowych w kanalikach krętych pierwszego rzędu. W następstwie powstają zaburzenia prawidłowego stosunku jonów wapniowych do fosforanowych i następuje nieprawidłowy proces kalcyfikacji kości. Mimo wykorzystania jelita grubego pozbawionego błony śluzowej, dochodzi do produkcji śluzu i tworzenia się osadu białkowego w pęcherzu moczowym, co sprzyja rozwojowi bakterii, a tym samym zakażeniom, jak również tworzeniu się kamieni moczowych.

Większość pacjentów przyjmujących preparaty antycholinergiczne skarży się na zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej, czasem – na nadwrażliwość na promienie słoneczne. Kilkakrotne podawanie leków w ciągu dnia jest niekiedy niemożliwe, a często z różnych względów są one nieregularnie przyjmowane, co wyklucza uzyskanie oczekiwanego efektu leczniczego. Współistnienie odpływów pęcherzowo-moczowodowych prowadzi wówczas do dalszej degradacji funkcji nerek. Dlatego też rozważamy możliwość stosowania toksyny botulinowej u dzieci, u których nie nastąpiła poprawa po lekach doustnych, a także gdy podejrzewamy, że nie są one stosowane zgodnie z zaleceniami.

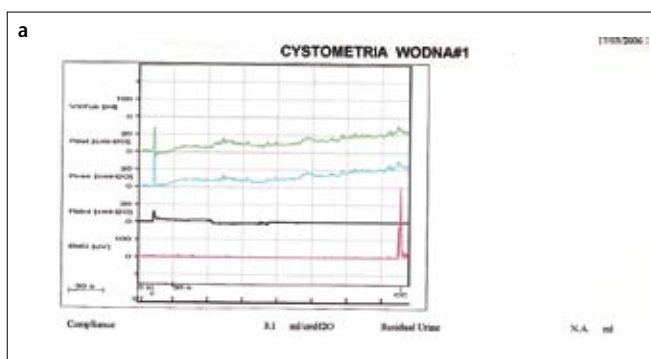
Od kilkunastu lat poszukiwane są inne metody leczenia. Wśród nich coraz szerzej wykorzystywane są substancje działające miejscowo na układ nerwowy pęcherza moczowego. Najpopularniejszymi są oksybutynina, resiniferatoksyna i toksyna botulinowa typu A. Dopęcherzowe aplikowanie oksybutyniny w formie wlewek wymaga dwukrotnego w ciągu dnia, stałego jej podawania. Podobnie jak przy stosowaniu doustnym, nie-

kiedy również są nieskuteczne i mogą występować podobne objawy uboczne. Innymi, będącymi w fazie prób, są toksyna botulinowa typu B, kapsaicyna i różne neurotoksyny pozyskiwane z jadu gadów [6,7].

Toksyna botulinowa typu A jest polipeptydem zbudowanym z 1296 aminokwasów, składającym się z dwóch łańcuchów: lekkiego (448 aminokwasów) i ciężkiego (848 aminokwasów), połączonych mostkiem dwusiarczkowym. Łańcuch ciężki wiąże się z presynaptyczną błoną płytki cholinergicznymi zakończeń nerwowych. Natomiast lekki powoduje nieodwracalny presynaptyczny blok wydzielania acetylochliny poprzez hamowanie egzocytozy pęcherzyków zawierających acetylocholinę w zakończeniach nerwowych. Główne działanie BTx na płytkę nerwowo-mięśniową (poza opisanym) polega na jeszcze innym mechanizmie. Ten drugi rodzaj działania jest wciąż badany, ale wiadomo, że toksyna botulinowa oddziałuje na przewodnictwo czuciowe w pęcherzu moczowym. Podczas badań na dużych grupach pacjentów poddanych leczeniu BTx w wycinkach pobranych z pęcherza moczowego identyfikowano technikami histochemicznymi rodzaje receptorów znajdujących się pod nabłonkiem pęcherza moczowego. Wykazano, że podanie toksyny botulinowej zmniejsza liczbę aktywnych receptorów purynergicznymi P2X₃ oraz waniloidowych TRPV1. Nie zmienia się natomiast liczba niezmielinizowanych włókien aferentnych typu C, zaopatrujących powyższe receptory [8].

Toksyna botulinowa jest znana w urologii od dłuższego czasu. Jedno z pierwszych doniesień pochodzi z początku lat dziewięćdziesiątych XX wieku [8]. Na początku podawano ją w przypadku spastyczności pęcherza moczowego u osób dorosłych po urazach rdzenia kręgowego [8]. Toksynę botulinową BTx A u dzieci zastosowano na początku XXI wieku; jedno z pierwszych doniesień o wstępnych wynikach pochodzi z 2001 roku [9].

W Klinice Urologii Dziecięcej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego toksyna botulinowa stosowana jest od początku 2006 roku. Niniejsza praca ma na celu przedstawienie wstępnych wyników jej działania u dzieci. Dotychczasowa ocena wykazała istotną statystycznie poprawę parametrów cystometrycznych u większości dzieci. Zwiększenie pojemności pęcherza moczowego, podatności jego ściany oraz zmniejszenie liczby lub zanik niepomamowanych skurczów wypieracza zanotowano już po miesiącu od podania BTx A (ryc. 1a, 1b). Szczyt działania przypadła na okres między pierwszym a trzecim miesiącem po ostrzyknięciu pęcherza moczowego. Po tym czasie następowało pogorszenie parametrów cystome-



Ryc. 1. Zapis krzywej cystometrycznej:
a) przed zastosowaniem toksyny botulinowej typu A (BTx A)
b) 4 tygodnie po zastosowaniu BTx A.

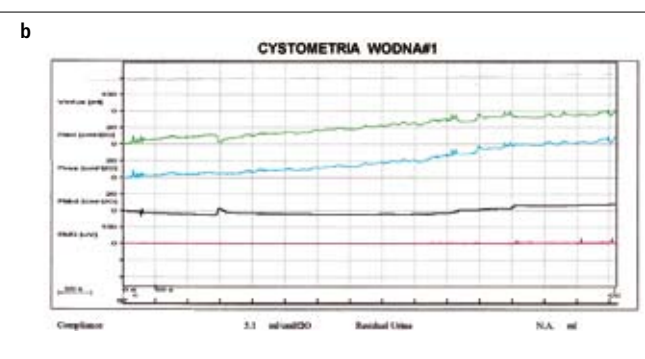
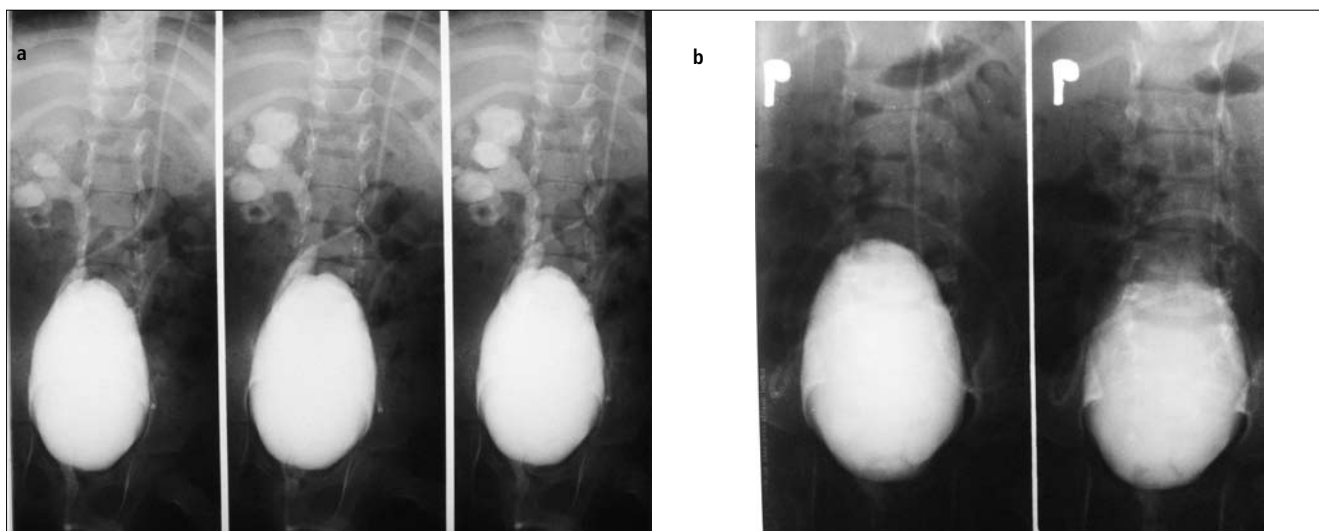


Fig. 1. Cystometric evaluation:
a) Before use of botulinum A toxin (BTx A)
b) 4 weeks after injection BTx A.



Ryc. 2. Cystografia mikcyjna:

- a) przed zastosowaniem BTx A – widoczny odpływ pęcherzowo-moczowodowy V stopnia po stronie prawej
b) 3 miesiące po zastosowaniu BTx A. Ustąpienie odpływu.

Fig. 2. Voiding cystourethrogram (VCUG):

- a) Before intradetrusor injection BTx A – vesicoureteral reflux (VUR) stage V grade at the right side
b) 3 months after – decrease of VUR.

trycznych. Całkowite ustąpienie działania toksyny botulinowej nastąpiło między dziewiątym a dwunastym miesiącem po jej podawaniu. Nasze doświadczenia są zbieżne z podawanymi w piśmiennictwie [10]. Analiza statystyczna wyników pomiaru BLPP wykazała poprawę tego parametru tylko po miesiącu od zastosowania BTx A. Jednak przystępując do badania, nie spodziewaliśmy się poprawy tego parametru, ponieważ toksyna botulinowa była wykorzystywana do relaksacji mięśnia wypieracza, co pozwoliło na zwiększenie podatności ściany pęcherza moczowego i w następstwie zwiększenia jego pojemności, a nie miało wpływu na stan zwieraczy cewki moczowej, których napięcie kształtuje wartość BLPP.

Cystografia mikcyjna potwierdziła poprawę. U wszystkich dzieci nastąpiło zmniejszenie stopnia odpływów, a w jednym przypadku jego całkowite ustąpienie (ryc. 2a, 2b). Jak wcześniej wspomniano, poprawę statystycznie istotną uzyskano tylko w przypadku odpływów pęcherzowo-moczowodowych prawostronnych.

Obecnie dzieci, u których działanie BTx A po pierwszym podaniu wygasło, są po kolejnym ostrzyknięciu. Podobnie jak po pierwszej podaży, odnotowywana jest znaczna poprawa parametrów cystometrycznych.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono przeciwwskazań do kolejnych ostrzyknięć pęcherza moczowego toksyną botulinową. Jej skuteczność w kolejnych podaniach jest na tym samym poziomie. W badaniach histologicznych nie stwierdza się zmian w zakresie ultrastruktury ściany pęcherza moczowego nawet po wielokrotnych jej podaniach [8].

U dwojga dzieci nie zanotowano poprawy po toksynie botulinowej. Oboje (chłopiec i dziewczynka) są w wieku ponad dziesięciu lat. W wyjściowych badaniach cystometrycznych u obojga dzieci stwierdzono małe pęcherze o niskiej podatności ściany, z niewielką aktywnością skurczową wypieracza i wysokimi wartościami BLPP. Uważaliśmy, że stan ten spowodowany jest spastycznością wypieracza. Brak odpowiedzi na toksynę botulinową sugeruje jednak, że ściana pęcherza moczowego w wyniku długotrwałego zwiększonego ciśnienia w nim panującego uległa przebudowie histologicz-

nej. Z powodu podwyższonego ciśnienia śródpecherzowego nastąpiło upośledzenie ukrwienia ściany i następowo hipoksja, co doprowadziło do zmiany stosunku włókien mięśniowych i kolagenowych w wyniku zahamowania proliferacji komórek mięśniowych [11,12,13]. W wyniku tych zmian pęcherz moczowy staje się zbiornikiem o twardej, niekurczliwej i niepodatnej ścianie. Nie stwierdzono działań ubocznych działania BTx A u żadnego z pacjentów. Jej działanie było dobrze tolerowane. Zabieg podania BTx A jest krótki i dobrze znoszony. Wymagana dwudniowa hospitalizacja dzieci w szpitalu była konieczna z powodu możliwości wystąpienia powikłań po podaniu toksyny botulinowej, w tym najniebezpieczniejszych – zaburzeń oddychania.

Wnioski

1. Toksyna botulinowa typu A stosowana w dawkach nieprzekraczających 12 U/kg masy ciała jest bezpieczna i nie wywołuje działań ubocznych.

2. Stosowana regularnie w odstępach 6-9 miesięcy daje znaczną poprawę parametrów w badaniu cystometrycznym i pozwala na rezygnację z leków antycholinergicznymi.

3. Leczenie toksyną botulinową typu A pozwala odroczyć decyzję o rozległym zabiegu chirurgicznym, jakim jest augmentacja pęcherza moczowego u dzieci z „opornym” na leczenie farmakologiczne spastycznym bądź nadaktywnym pęcherzem neurogennym.

Piśmiennictwo / References

1. Czernik J. (red): *Chirurgia Dziecięca*. Wydawnictwo PZWL 2005; 790-807.
2. Hernandez RD, Hurwitz RS, Foote JE et al: *Nonsurgical management of threatened upper urinary tracts and incontinence in children with myelomeningocele*. J Urol 1994, 152 (part 1): 1582-1585.
3. Skobejko-Włodarska L, Strulak K, Nachulewicz P, Szymkiewicz C: *Bladder autoaugmentation in myelodysplastic children*. Br J Urol 1998, 81 (supl. 3), 114-116.

4. Skobejko-Włodarska L, Czyż J, Strulak K: *Wykorzystanie poszerzonego moczowodu do augmentacji pęcherza neurogennego u dzieci*. Urol Pol 2002, 1, 60-65.
5. Wolf J, Turzan C: *Augmentation ureterocystoplasty*. J Urol 1993, 149, 1095-1099.
6. Hayashi A, Saito M, Okada S et al: *Treatment with modified intravesical oxybutynin chloride for neurogenic bladder in children*. Journal of Pediatric Urology 2007, 3, 438-442.
7. Denys P, Corscos J, Evaraert K et al: *Improving the global management of the neurogenic bladder patient: part II. Future treatment strategies*. Current Medical Research and Opinion 2006, 5, 851-860.
8. Apostolodidis A, Haferkamp A, Aoki R: *Understanding the role of botulinum toxin A in the treatment of the overactive bladder – more than just muscle relaxation*. Eur Urol 2006, Supl 5, 670-678.
9. Rajkumar GN, Conn G: *Botulinum toxin: a new dimension in the treatment of lower urinary tract dysfunction*. Urology 2004, 1, 2-8.
10. Schulte-Baukloch H, Michael T, Schobert J et al: *Efficacy of botulinum A toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningo-coele: preliminary report*. Urology 2002, 3, 325-327.
11. Koritsiadis G, Stravodimos K, Koutalellis G et al: *Immunohistochemical estimation of hypoxia in human obstructed bladder correlation with clinical variables*. BJU International 102, 328-332.
12. Galvin DJ, Watson RW, O'Neil A et al: *Hypoxia inhibits bladder smooth muscle cell proliferation a potential mechanism of bladder dysfunction*. NeuroUrol Urodynam 2004, 23, 342-348.
13. Loran OB, Vishnevskii EL, Vishnevskii AE: *The role of detrusor hypoxia in the pathogenesis of urination disorders in patients with benign prostatic hyperplasia*. Urol Nephrol Mosk 1996, 6, 33-37.

Adres do korespondencji / Correspondence

Janusz Sulisławski
Klinika Urologii Dziecięcej
ul. Wielicka 265
30-663 Kraków
tel. (012) 657 21 31
klinurol@gmail.com
sulislawski@gmail.com

Charakterystyka solifenacyny i fesoterodiny w aspekcie ich efektywności klinicznej, tolerancji i bezpieczeństwa stosowania w leczeniu chorych z nadaktywnością pęcherza moczowego

The characteristic of solifenacin and fesoterodine with regard to their clinical efficacy, tolerability and safety in the treatment of overactive bladder

Andrzej Wróbel¹, Tomasz Rechberger¹, Paweł Kieres²

¹II Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Oddział Urologiczny im. Św. Rafała, Wojewódzki Specjalistyczny Zespół Opieki Zdrowotnej Gruźlicy i Chorób Płuc w Kielcach

Słowa kluczowe/key words

pęcherz moczowy ► solifenacyna ► fesoterodyna ► pęcherz nadaktywny ► farmakoterapia
urinary bladder ► solifenacin ► fesoterodine ► overactive bladder ► pharmacotherapy

Streszczenie

Leki antymuskarynowe takie jak solifenacyna i fesoterodyna cechuje równowaga między efektywnością kliniczną a tolerancją, z czego wynika długofalowe zadowolenie pacjenta ze stosowanej farmakoterapii. Profile terapeutyczne leków mogą jednakże różnić się, ponieważ leki antymuskarynowe cechuje różna selektywność i specyficzność wpływu na poszczególne podtypy receptorów muskarynowych, które stanowią cel leczenia farmakologicznego pęcherza nadaktywnego. Z powodu braku bezpośrednich randomizowanych badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą, autorzy starali się dokonać pośredniej analizy porównawczej wspomnianych nowych leków antycholinergicznym w odniesieniu do ich efektywności klinicznej, tolerancji i bezpieczeństwa stosowania w leczeniu pęcherza nadaktywnego.

Summary

Antimuscarinics such as solifenacin or fesoterodine achieve a good balance of efficacy and tolerability and as a consequence are associated with good long-term patient satisfaction. The therapeutic profile however may differ because various antimuscarinic drugs have different affinity to the five subtypes of muscarinic receptors that represent targets for OAB treatment (mainly M2 and M3). Because of the lack of head-to-head randomized double-blinded, placebo-controlled studies we tried to perform indirect comparison of these two new-generation antimuscarinics with regard to their efficacy, tolerability and safety in the OAB treatment.

Leki antymuskarynowe pozostają terapią pierwszego rzutu w leczeniu chorych z pęcherzem nadaktywnym (OAB). Leki te redukują parcie, stabilizują nadaktywność mięśnia wypieracza oraz zwiększają objętość pęcherza moczowego. Ich zastosowanie kliniczne jest jednak ograniczone z powodu dobrze znanych efektów ubocznych – suchości w jamie ustnej i worku spojówkowym, zaburzeń widzenia, zaparć, senności, upośledzenia funkcji poznawczych, a także nie zawsze satysfakcjonującego rezultatu klinicznego. Długofalowa skuteczność leczenia OAB zależy między innymi od zdyscyplinowania pacjenta, czyli jego zdolności (chęci) do długotrwałego, systematycznego stosowania zaleconej terapii. Warunkiem tej skuteczności jest korzystny bilans rezultatów leczenia i profilu działań ubocznych leku. Stwarza to zapotrzebowanie na specyfiki, które charakteryzują się dobrym wskaźnikiem terapeutycznym, co w konsekwencji przekłada się na wysoki poziom satysfakcji i zdyscyplinowania

pacjenta. Obok powszechnie stosowanej tolterodiny i nieco bardziej wybiórczej, jeżeli chodzi o mechanizm działania darifenacyny, na rynku farmaceutycznym pojawiły się nowe selektywne leki cholinolityczne – solifenacyna i fesoterodyna.

Rekomendowana dawka terapeutyczna bursztynianu solifenacyny wynosi 5 mg na dobę i może być podwyższona do 10 mg na dobę w przypadku dobrej tolerancji leku. Po podaniu doustnym lek jest szybko wchłaniany. Maksymalną koncentrację (C_{max}) we krwi osiąga po upływie od trzech do ośmiu godzin, po czym jest metabolizowany w wątrobie. Okres półtrwania dawki 5 mg (T) wynosi około pięćdziesięciu godzin (45-68). Stabilne stężenie we krwi osiągane jest po dziesięciu dniach przyjmowania solifenacyny. Wykazano, że w podstawowej drodze eliminacji leku pośredniczy cytochrom CYP3A4, natomiast pokarm nie wpływa na farmakokinetykę leku.

Solifenacyna, podobnie jak tolterodyna, jest w niewielkim stopniu bardziej selektywna wobec receptorów M_3 niż M_2 (całkowita selektywność wobec receptorów M_3 jest niewskazana z uwagi na brak działania na przedpołączeniowe receptory M_2), jednak w przeciwieństwie do tolterodyny (a także oksybutyniny, propiweryny czy trospium) wykazuje większą selektywność wobec pęcherza i cewki moczowej, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*.

Wysoka skuteczność solifenacyny w łagodzeniu objawów pęcherza nadaktywnego jest dobrze udokumentowana. W kilku badaniach klinicznych, w tym randomizowanych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, w których porównywano działanie solifenacyny z placebo lub innymi lekami cholinolitycznymi, odnotowano zmniejszenie częstości występowania parć nagłych, częstości mikcji, nietrzymania moczu z parcia i epizodów nykturii. Odsetek pacjentek zgłaszających dyskomfort z powodu dolegliwości związanych z niepożądanym działaniem cholinolitycznym terapii wśród przyjmujących solifenacynę był niższy w porównaniu z kobietami leczonymi alternatywnymi schematami opartymi na innych lekach cholinolitycznych.

Kelleher i wsp. [1] odnotowali, że już po dwunastu tygodniach przyjmowania solifenacyny, zarówno w dawce 5 jak i 10 mg, nastąpiła istotna poprawa jakości życia, mierzona kwestionariuszem Kinga (KHQ – King's Health Questionnaire) u pacjentek cierpiących na OAB w porównaniu z kobietami przyjmującymi placebo. Rezultat ten utrzymał się również po 40- i 52-tygodniowym okresie ekspozycji na lek. Badanie to potwierdziło także obecność korzystnego bilansu między efektywnością kliniczną leku a jego tolerancją, czego dobitnym potwierdzeniem była poprawa jakości życia pacjentów obserwowana zarówno po dwunastu tygodniach terapii, jak również po roku od jej rozpoczęcia. Subiektywny wskaźnik efektywności leczenia oceniany przez pacjentów wzrósł z 48% po czterech tygodniach leczenia, do 72% po dwudziestu ośmiu tygodniach terapii. Istotne jest także, że ponad 99% pacjentów określiło tolerancję leku jako możliwą do zaakceptowania lub satysfakcjonującą, co potwierdza pośrednio wysoki wskaźnik kontynuacji leczenia (83%).

W badaniu Cardozo i wsp. [2] wykazano, że solifenacyna stosowana raz na dobę istotnie zmniejszała występowanie wszystkich objawów OAB, w tym częstomoczu, parcia nagłego i epizodów nietrzymania moczu. Obie stosowane dawki solifenacyny (5 i 10 mg) spowodowały także istotne klinicznie zwiększenie objętości moczu wydalanego podczas mikcji, co jest obiektywną miarą funkcjonowania i pojemności pęcherza moczowego. Co więcej, solifenacyna okazała się jedynym antagonistą receptora muskarynowego wywierającym korzystny wpływ na częstość epizodów nykturii u chorych z OAB. Po leczeniu dawką 10 mg obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie średniej liczby epizodów nykturii ($p=0,036$). Obserwacja ta jest tym bardziej istotna, że iloraz szans doznania urazu podczas upadku jest u pacjentów z OAB dwukrotnie większy niż u osób nieobciążonych tą chorobą, a nykturia stanowi w tym przypadku niezależny czynnik ryzyka (OR = 2,26; 95% CI 1,46, 3,51) [21]. Sugeruje to, że terapia solifenacyną w dawce 10 mg, prowadząca do zmniejszenia liczby epizodów nykturii o 39%, może zmniejszyć ryzyko potencjalnych urazów związanych z upadkami, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. W badaniu wykazano ponadto, że leczenie solifenacyną było dobrze tolerowane. Suchość w ustach zgłosiło 7,7 % pacjen-

tów otrzymujących dawkę 5 mg i 23 % pacjentów stosujących 10 mg solifenacyny. Zaparcia i nieostre widzenie również częściej występowały w grupach leczonych niż w grupie otrzymującej placebo, ale większość epizodów miała charakter łagodny. Wyniki te odzwierciedla niewielki odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia w związku z działaniami niepożądanymi leku we wszystkich trzech grupach (3,9% dla solifenacyny 10 mg, 2,3% dla solifenacyny 5 mg i 3,3% dla placebo).

Podobne wyniki osiągnęli Brunton i Kuritzky [3], którzy potwierdzili wysoką skuteczność kliniczną i wysoki poziom akceptacji terapii solifenacyną przez chore z objawami OAB, przyjmujące lek w dawce dobowej od 5 do 10 mg.

Chapple i wsp. [4] opublikowali dane z randomizowanego badania porównującego wpływ terapii solifenacyną lub tolterodyną na dolegliwości kobiet cierpiących z powodu zespołu pęcherza nadaktywnego. Wykazano, że solifenacyna podawana zarówno w dawce 5 mg, jak i 10 mg wywołuje większy niż tolterodyna wzrost średniej objętości mikcji oraz jest bardziej skuteczna w redukowaniu epizodów parcia na mocz. Autorzy zwrócili szczególną uwagę na niski odsetek zaburzeń ogólnoustrojowych związanych z cholinolitycznym działaniem solifenacyny, podkreślając jednocześnie jej wysoką skuteczność terapeutyczną.

Abrams i Swift [5] dokonali metaanalizy czterech randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano wynik terapii solifenacyną u pacjentek, które uprzednio zgłaszały uczucie parcia bez epizodów nietrzymania moczu (OAB dry). Solifenacyna znacząco redukowała liczbę parć, częstość mikcji w ciągu dnia i nocy oraz zwiększała objętość oddawanego moczu.

Chapple i wsp. [6] w 2005 roku przedstawili wyniki badania STAR, w którym porównano efektywność kliniczną i tolerancję dwóch leków antymuskarynowych nowej generacji: solifenacyny i tolterodyny o przedłużonym działaniu (ER). Leki podawane były w rekomendowanych przez producentów dawkach: dla solifenacyny – 5 lub 10 mg, natomiast dla tolterodyny ER – 4 mg. Po czterech tygodniach leczenia pacjentom umożliwiono zwiększenie dawki stosowanego farmaceutycznego leczenia oraz tolerancji leku, co w praktyce było możliwe jedynie w odniesieniu do solifenacyny. W badaniu wykazano, że „elastyczność” dawkowania solifenacyny (5 lub 10 mg) jest bardziej skuteczna w niwelowaniu objawów OAB niż najwyższa rekomendowana dawka tolterodyny ER (4 mg). Dotyczyło to statystycznie większej redukcji liczby epizodów parcia, parć nagłych z epizodami lub bez epizodów nietrzymania moczu oraz porównywalnie większego odsetka pacjentów, którzy w następstwie zastosowanej terapii nie obserwowali epizodów nietrzymania moczu. Stwierdzono także, że solifenacyna jest bardziej skuteczna od tolterodyny ER w redukowaniu objawów mieszanego nietrzymania moczu (MUI). Potwierdzeniem tych danych było zmniejszenie liczby zużywanych przez pacjentki podpasek, zwiększona średnia objętość mikcji oraz poprawa subiektywnej oceny przez pacjentki objawów odzwierciedlających prawidłowe funkcjonowanie pęcherza moczowego (PBC – Perception of Bladder Condition). Po czterech tygodniach leczenia 51% pacjentek stosujących tolterodynę ER poprosiło o podwyższenie dawki leku, natomiast w grupie przyjmującej solifenacynę w dawce 5 mg taką prośbę wyraziło 48%. Ze względu na rekomendowane przez producenta dawkowanie preparatów było to możliwe jedynie w odniesieniu do solifena-

cyny, której dawkę podwyższono do 10 mg.

Tolerancja zastosowanego leczenia cholinolitycznego u pacjentek w badanych grupach była dobra. Odsetek kobiet rezygnujących z leczenia z powodu jego nieskuteczności był jednak niższy w grupie otrzymującej solifenacynę (1,2 vs 2%). Chore przyjmujące solifenacynę najczęściej uskarżały się na zaparcia i uczucie suchości w jamie ustnej. Rzadziej natomiast obserwowano w tej grupie zaburzenia widzenia. W opinii pacjentek słabe nasilenie tych dolegliwości nie wpływało na decyzję o przerwaniu terapii. Odsetek pacjentek rezygnujących z terapii z powodu objawów niepożądanych był niski w obu badanych grupach: 3,5% spośród przyjmujących solifenacynę i 3% spośród stosujących tolterodynę ER.

Zbliżone rezultaty otrzymali Haab i wsp. [7] u chorych po pięćdziesięciu dwóch tygodniach przyjmowania solifenacyny. 91% pacjentów, którzy ukończyli jedno z dwóch dwunastotygodniowych badań randomizowanych, zdecydowało się na udział w długoterminowym badaniu otwartym, będącym kontynuacją badań poprzednich. 81% pacjentów ukończyło czterdziestotygodniowy cykl badania otwartego. Leczenie solifenacyną okazało się bezpieczne i dobrze tolerowane, uboczne działanie antycholinergiczne leku obserwowano u stosunkowo niewielkiego odsetka badanych. Tylko u 4,7% pacjentów było konieczne przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych. Poprawę w zakresie głównych objawów OAB stwierdzano u wszystkich pacjentów do pięćdziesiątego drugiego tygodnia leczenia. U pacjentów przydzielonych do grup otrzymujących solifenacynę w badaniach z podwójnie ślepą próbą (maskowanych) obserwowano powolną, stopniową poprawę wszystkich parametrów oceny skuteczności leczenia w czasie trwania badania otwartego (spadek liczby epizodów nagłego parcia na mocz na dobę i związanych z tym epizodów nietrzymania moczu, spadek częstości mikcji i wzrost objętości pojedynczej mikcji). Skuteczność leczenia potwierdzono oceniając wyniki leczenia jako funkcję całkowitej ekspozycji na solifenacynę. Stwierdzono wysoki poziom satysfakcji pacjenta w odniesieniu do tolerancji (85%) i skuteczności (74%) leczenia.

Śród wszystkich pacjentów, zgłaszających wyjściowo nietrzymanie moczu, 60% stwierdziło ustąpienie tego objawu po pięćdziesięciu dwóch tygodniach ekspozycji na solifenacynę. Podobnie u 43% pacjentów, skarżących się wyjściowo na epizody nagłego parcia na mocz, objaw ten nie występował po pięćdziesięciu dwóch tygodniach terapii tym lekiem.

Wyniki badania sugerują, że korzyści z leczenia solifenacyną, uzyskane podczas wstępnej terapii, są podtrzymywane przez leczenie przewlekłe. Autorzy dowiedli ponadto, że solifenacyna (oprócz tego, że znamienne łagodzi lub opanowuje nietrzymanie moczu, częstomocz i nykturię) jest jedynym preparatem antymuskarynowym, który, jak wykazano w sposób ilościowy w dużej populacji pacjentów, wywiera korzystny wpływ na liczbę epizodów nagłego parcia na mocz.

U pacjentów otrzymujących solifenacynę wykazano wysoką dyscyplinę stosowania leku, niski odsetek działań ubocznych o charakterze antycholinergicznym oraz niski odsetek pacjentów wymagających przerwania leczenia z powodu efektów niepożądanych terapii. Sugeruje to potrzebę umiejscowienia tych wyników w kontekście podobnych badań nad preparatami antymuskarynowymi (choć z pełną świadomością ograniczeń wynikających z porównywania różnych badań). W badaniu nad przewlekłym stosowaniem tolterodyny o przedłużonym uwal-

nianiu, w dawce 4 mg dziennie, 78% pacjentów, którzy ukończyli wcześniejsze badanie randomizowane, zgłosiło chęć kontynuowania leczenia w ramach badania otwartego. 29% spośród nich nie ukończyło dwunastomiesięcznego badania, z tej liczby 9,9% z powodu efektów niepożądanych leku [8]. W dwóch badaniach tolterodyny, będących kontynuacją badań randomizowanych, gdzie pacjenci otrzymywali 2 mg leku dwa razy dziennie przez odpowiednio 12 i 9 miesięcy, odsetki pacjentów, którzy ukończyli badanie wynosiły odpowiednio 62% i 70%, a przerwanie leczenia w – 15% i 9% przypadków było skutkiem wystąpienia działań niepożądanych [9,10]. Podsumowując, solifenacyna stosowana przewlekłe ma korzystny profil działań ubocznych. Na podstawie danych zgromadzonych w dziennikach mikcji w ciągu dwunastu miesięcy obserwowano poprawę skuteczności leczenia w trakcie przedłużonej ekspozycji na lek. Wysoki poziom dyscypliny stosowania leku oraz wysoki poziom satysfakcji pacjentów stwierdzony w przedstawionym badaniu sugerują, że przewlekłe leczenie solifenacyną jest bezpieczne i dobrze tolerowane i lek ten może być stosowany w długofalowym leczeniu przewlekłych objawów OAB.

Innym lekiem w farmakoterapii OAB jest fesoterodyna. Fesoterodyna jest nieselektywnym doustnym lekiem antymuskarynowym, który działa jako kompetytywny antagonist receptorów muskarynowych. Fesoterodyna jest prolekiem, który ulega hydrolizie przez niespecyficzne esterazy do aktywnego metabolitu SPM 7605, który chemicznie jest identyczny z 5-hyoksymetylo-tolterodyną (5-HMT) [11]. Działanie antymuskarynowe wykazuje zarówno fesoterodyna jak i 5-HMT, chociaż prawdopodobnie aktywność farmakologiczna związku macierzystego jest wynikiem działania jego metabolitu. Konwersja fesoterodyny jest bardzo szybka i całkowita, czego dowodem jest fakt, że po podaniu doustnym w osoczu nie stwierdza się obecności związku macierzystego, a jedynie jego metabolit, którego stężenie jest proporcjonalne do zastosowanej dawki leku macierzystego [11]. Główny aktywny metabolit fesoterodyny – 5-HMT, odpowiedzialny za jej działanie antymuskarynowe, jest identyczny z metabolitem tolterodyny, powstającym na drodze utleniania związku macierzystego w wątrobie za pośrednictwem cytochromu P450 (CYP) 2D6 [12]. Efektywność konwersji tolterodyny do 5-HMT jest więc zależna od aktywności i ekspresji CYP2D6. W przeciwieństwie do tolterodyny, w konwersji fesoterodyny do 5-HMT nie pośredniczy układ cytochromów, chociaż CYP3A4 i CYP2D6 są zaangażowane w następczą inaktywację aktywnego metabolitu [11].

Pierwsza faza badań klinicznych wykazała, że profil farmakokinetyczny fesoterodyny jest zależny od dawki oraz cechuje się małą zmiennością [13,14]. Wykazana w odniesieniu do fesoterodyny zależność dawka-odpowiedź jest rzadką cechą w grupie leków antymuskarynowych. Dotychczas taką statystycznie istotną zależność stwierdzono jedynie w przypadku oksybutyniny, która zastosowana w dawce 15 mg w porównaniu do dawki 5 lub 10 mg cechowała się proporcjonalnie większą redukcją objawów parcia oraz wzrostem średniej objętości mikcji. Takiej zależności nie wykazano w odniesieniu do darifenacyny, solifenacyny czy tolterodyny. Proporcjonalność efektu klinicznego fesoterodyny do zastosowanej dawki leku może wynikać z jej profilu farmakokinetycznego i farmakologicznego. W odróżnieniu od solifenacyny, darifenacyny czy tolterodyny, które metabolizowane są w wątrobie do aktywnych metabolitów, enzymy wątrobowe nie są zaangażowane w konwersję fesoterodyny

do jej aktywnego metabolitu. Konwersja ta jest pośredniczona przez niespecyficzne esterazy. Podobnie do innych leków antymuskarynowych, fesoterodyna cechuje się zależnym od dawki nasileniem objawów niepożądanych. Chociaż bezpośrednią przyczyną występowania objawów ubocznych podczas stosowania fesoterodyny jest jej antymuskarynowy mechanizm działania, nasilenie poszczególnych objawów wydaje się zależeć od siły jej oddziaływania na poszczególne podtypy receptorów muskarynowych. Dla przykładu, częstość występowania uczucia suchości ust wzrosła z 19% (przy dawce 4 mg fesoterodyny) do 35% (przy 8 mg dawki leku; placebo – 7%). Odsetek ten jest nieco wyższy niż dla solifenacyny (5 mg – 11 %, 10 mg – 28 %, placebo – 4%), lecz niższy w porównaniu z oksybutyniną czy darifenacyną. Co ciekawe, częstość występowania zaparcí była relatywnie mniejsza w porównaniu do innych leków antymuskarynowych, wynosząc 4% dla dawki 4 mg i 6% dla dawki 8 mg fesoterodyny. Dla porównania, objaw ten występował u 5 i 13% pacjentów leczonych solifenacyną (dawki odpowiednio 5 i 10 mg) oraz u 16 i 25% leczonych darifenacyną (dawki 7,5 i 15 mg).

Dane uzyskane z II fazy badań klinicznych sugerują, że fesoterodyna jest efektywną i dobrze tolerowaną alternatywą leczenia farmakologicznego OAB [15].

Chapple i wsp. w przeprowadzonych randomizowanych badaniach [16] starali się ocenić efektywność, tolerancję i bezpieczeństwo stosowania fesoterodyny u pacjentów z OAB. Grupa badana otrzymywała przez okres dwunastu tygodni fesoterodynę w dawce 4 mg lub 8 mg, natomiast kontrolna – placebo lub tolterodynę ER (4 mg). W badaniach poddano analizie częstość mikcji, liczbę epizodów parć na dobę i ich nasilenie, objętość mikcji, liczbę dni w tygodniu bez ucieczek moczu oraz subiektywną ocenę przez pacjenta skuteczności leczenia. Wykazano, że fesoterodyna podawana zarówno w dawce 4 mg, jak i 8 mg jest terapią wysoce efektywną u pacjentów z OAB. Efekty leczenia wydały się bardziej wyraziste w odniesieniu do fesoterodyny podawanej w dawce 8 mg niż 4 mg czy też tolterodyny ER (4 mg), zwłaszcza jeśli chodzi o częstość epizodów parcia i średnią objętość mikcji, co może mieć istotne znaczenie kliniczne (zważywszy na fakt podobnych profili tolerancji badanych grup). Obie dawki fesoterodyny były zazwyczaj dobrze tolerowane, na co wskazuje niewielki wskaźnik rezygnacji z leczenia. Objawy uboczne były podobne do obserwowanych w grupie kontrolnej z wyjątkiem suchości ust, która częściej występowała w grupie otrzymującej wyższą dawkę fesoterodyny. Częstość występowania efektów niepożądanych w grupie otrzymującej fesoterodynę (4 lub 8 mg) była podobna do notowanych dla tolterodyny SR (4 mg). W badaniu tym wykazano obecność zależności dawka-odpowieź w odniesieniu do fesoterodyny, co sprawia, że dawkowanie leku może niejako być „szyte na miarę”, a więc dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta z OAB z uwzględnieniem specyficznego balansu między efektywnością kliniczną a tolerancją dawki leku.

Ocenę efektywności terapeutycznej, bezpieczeństwa i tolerancji fesoterodyny przeprowadzili również Nitti i wsp. [17]. Przez okres dwunastu tygodni grupie badanej podawano doustnie raz dziennie fesoterodynę w dawce 4 lub 8 mg. W przypadku obu dawek stwierdzono istotny statystycznie wpływ na objawy OAB. Fesoterodyna podawana w dawce 8 mg wykazywała większą efektywność terapeutyczną niż dawka

4 mg w odniesieniu do liczby mikcji, epizodów parcia na dobę, średniej objętości mikcji czy liczby dni bez ucieczek moczu w tygodniu. Efektywność fesoterodyny stosowanej w dawce 4 mg była porównywalna do obserwowanej po podaniu tolterodyny SR [18]. Najczęstszym objawem niepożądany było uczucie suchości ust, które towarzyszyło zwłaszcza podawaniu leku w większej dawce. Odsetek występowania zaparcí był niski w przypadku obu stosowanych dawek (odpowiednio 5% i 8%). Wiadomo, że gęstość receptorów M_2 w układzie pokarmowym, podobnie jak w pęcherzu moczowym, jest większa niż receptorów M_3 ($M_2 : M_3 = 4 : 1$). Receptory M_3 pośredniczą w cholinergicznej stymulacji perystaltyki przewodu pokarmowego. Wydaje się, że mały odsetek zaparcí towarzyszący terapii fesoterodyną może wynikać z jej nieselektywnego oddziaływania na poszczególne podtypy receptorów muskarynowych w przeciwieństwie do darifenacyny cechującej się wysoką selektywnością w odniesieniu do receptorów typu M_3 . Pewnym ograniczeniem cytowanego badania jest brak różnicowania etnicznego oraz płci w analizowanej populacji pacjentów.

Chociaż porównywanie wyników różnych badań jest utrudnione m.in. z powodu zmienności w badanych populacjach i stosowanych protokołach, uzasadnione jest przedstawianie tolerancji tolterodyny w kontekście innych leków. W łącznej analizie danych z kilku badań klinicznych odsetek suchości w ustach wynosił 23,4% oraz 60,8 % odpowiednio dla tolterodyny ER w dawce 4 mg i oksybutyniny ER w dawkach od 5 mg do 30 mg, a odsetek zaparcí wynosił w tych badaniach odpowiednio 5,9% i 13,1% [19]. W dużym badaniu z randomizacją, porównującym tolterodynę o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2 mg przyjmowaną dwa razy na dobę i tolterodynę ER w dawce 4 mg na dobę, suchość w ustach wystąpiła u odpowiednio 30% i 23%, zaparcia u 7% i 6%, natomiast nieostre widzenie u 1% pacjentów w obu grupach [20].

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań wskazują na wysoką skuteczność solifenacyny, niską częstość występowania działań ubocznych oraz wysoki odsetek chorych kontynuujących terapię tym lekiem. Badania wykazały wyższą skuteczność solifenacyny w porównaniu z tolterodyną w zakresie liczby parć oraz wszystkich epizodów nietrzymania moczu. Solifenacyna wykazuje znacznie większe powinowactwo w stosunku do pęcherza niż w stosunku do gruczołów ślinowych w obu stosowanych dawkach. Powoduje to znacznie lepszą tolerancję solifenacyny niż tolterodyny. Nie przeprowadzono dotychczas natomiast badań „head do head”, porównujących bezpośrednio solifenacynę z fesoterodyną w kontekście ich efektywności klinicznej, bezpieczeństwa i tolerancji.

Uzyskane wyniki są niezwykle istotne, jako że duża część badań klinicznych poświęconych OAB koncentruje się na analizie wpływu badanego leku na częstość epizodów nietrzymania moczu. Przeprowadzone badania kliniczne wykazały również, że solifenacyna jest bardziej efektywna od tolterodyny ER w redukcji objawów mieszanego nietrzymania moczu. Potwierdzeniem tych danych było zmniejszenie liczby zużywanych przez pacjentki podpasek, zwiększona średnia objętość mikcji oraz poprawa subiektywnej oceny przez pacjentki objawów odzwierciedlających prawidłowe funkcjonowanie pęcherza moczowego (PBC).

Uczucie suchości ust podczas przyjmowania solifenacyny w dawce 5 mg stwierdzono u 11% pacjentów, natomiast

w dawce 10 mg – u 22% [22]. Wspomniany efekt niepożądany w przypadku tolterodyny SR dotyczył 23%, a fesoterodyny 28% pacjentów.

Niezaprzeczną korzystną cechą fesoterodyny jest natomiast, że jest ona prolekiem, co pozwala na ominięcie tzw. efektu przejścia przez wątrobę. Ma to istotne implikacje kliniczne. Wiadomo bowiem, że prócz selektywności i specyficzności, ważny w kontekście występowania objawów niepożądanych jest również metabolizm leku (jego okres półtrwania), jako że spadki i wzrosty stężenia leku (lub jego metabolitu) w surowicy krwi są odpowiedzialne za część objawów ubocznych.

Wykazana w odniesieniu do fesoterodyny zależność dawka-odpowiedź jest rzadką cechą w grupie leków antymuskarynowych. Dotychczas taką statystycznie istotną zależność stwierdzono jedynie w przypadku oksybutyniny. Takiej zależności nie wykazano w odniesieniu do darifenacyny czy solifenacyny. Zależność ta sprawia, że dawkowanie leku może niejako być „szyte na miarę”, a więc dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta z OAB z uwzględnieniem specyficznego balansu między efektywnością kliniczną a tolerancją dawki leku. Jedną z niekorzystnych cech fesoterodyny może być natomiast jej skład, bowiem zawiera ona olej sojowy i laktozę, co stawia pod znakiem zapytania możliwość przyjmowania leku przez pacjentów z nietolerancją laktozy, orzeszków ziemnych czy soi.

Biorąc pod uwagę, że fesoterodyna jest prolekiem, którego aktywny metabolit jest identyczny z tożsamym tolterodyny oraz wyniki badania STAR, które wykazało większą skuteczność solifenacyny w porównaniu do tolterodyny ER, można pośrednio wnioskować, że solifenacyna może być skuteczniejsza od fesoterodyny.

Piśmiennictwo / References

- Kelleher CI, Cardozo I, Chapple CR et al: *Improved quality of life in patients with overactive bladder symptoms treated with solifenacin*. BJU Int 2005, 95, 81-85.
- Cardozo I, Lisek M, Millard R et al: *Randomized, double blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder*. J Urol 2004, 172, 1919-1924.
- Brunton S, Kuritzky L: *Recent developments in the management of overactive bladder: focus on the efficacy and tolerability of once daily solifenacin succinate 5 mg*. Curr Med Res Opin 2005, 21, 71-80.
- Chapple CR, Rechberger T, Shukri S et al: *Randomized, doubleblind placebo and tolterodine-controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder*. BJU Int 2004, 93, 303-310.
- Abrams P, Swift S: *Solifenacin is effective for the treatment of OAB dry patients; a pooled analysis*. Eur Urol 2005, 48, 483-487.
- Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L et al: *A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial*. Eur Urol 2005, 23, 25-34.
- Haab F, Cardozo I, Chapple C, Rider AM: *Long-term open-label solifenacin treatment associated with persistence with therapy in patients with overactive bladder syndrome*. Eur Urol 2005, 47, 376-384.
- Kreder K, Mayne C, Jonas U: *Long-term safety, tolerability and efficacy of extended -release tolterodine in the treatment of overactive bladder*. Eur Urol 2002, 41, 588-595.
- Abrams P, Malone – Lee J, Jacquetin B: *Twelve – month treatment of overactive bladder: efficacy and tolerability of tolterodine*. Drugs Aging 2001, 18, 551-560.
- Appell RA, Abrams P, Drutz HP et al: *Treatment of overactive bladder: long-term tolerability and efficacy of tolterodine*. World J Urol 2001, 19, 141-147.
- Cole P: *Fesoterodine, an advanced antimuscarinic for the treatment of overactive bladder: a safety update*. Drugs Future 2004, 29, 715-720.
- Postlind H, Danielson A, Lindgren A: *Tolterodine, a new muscarinic receptor antagonist, is metabolized by cytochromes P450 2D6 and 3A in human liver microsomes*. Drug Metab Dispos 1998, 26, 289-293.
- Sachse R, Cawello W, Haag MC: *Dose – proportional pharmacokinetics of the new antimuscarinic fesoterodine*. Naunyn-Schmied Arch Pharmacol 2003, 367, 115.
- Cawello W, Auer S, Hammes W: *Multiple dose pharmacokinetics of fesoterodine in human subjects*. Arch Pharmacol 2002, 365, 110.
- Nitti V, Wiatrak M, Kreitman L, Lipsitz D: *Fesoterodine is an effective antimuscarinic for patients with overactive bladder (OAB): results of a phase 2 trial*. Paper presented at International Continence Society, Montreal, Canada, August 31 – September 2, 2005.
- Chapple Ch, Kerrebroeck P, Tubaro A et al: *Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder*. Eur Urol 2007, 52, 1204-1212.
- Nitti V, Dmochowski R, Sand P, Forst H-T: *Efficacy, safety and tolerability of fesoterodine for overactive bladder syndrome*. J Urol 2007, 178, 2488-2494.
- van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U et al: *Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder*. Urol 2001, 57, 414.
- Rovner ES, Wein AJ: *Once-daily, extended-release formulations of antimuscarinic agents in the treatment of overactive bladder: a review*. Eur Urol 2002, 41, 6.
- Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U et aler N, Wein A; on behalf of the Tolterodine Study Group: *Tolterodine once daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder*. Urol 2001, 57, 414.
- Wagner TH, Hu TW, Bentkover J, LeBlanc K et al: *Health – related consequences of overactive bladder*. Am J Manag Care 2002, 8, 598-607.
- Abrams P, Andersson KE: *Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder*. BJU Int 2007, 100, 987-1006.

Adres do korespondencji / Correspondence

Andrzej Wróbel
II Klinika Ginekologii
ul. Jaczewskiego 8
20-954 Lublin
tel. kom. 691 376 307
wrobelandrzej@yahoo.com

Anatomia układu chłonnego narządów moczowo-płciowych

Lymphatic system of genito-urinary tract

Roman Sosnowski¹, Rafał Zdun², Tomasz Demkow¹

¹Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie

²Zakład Anatomii Prawidłowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Słowa kluczowe/key words

układ chłonny ► węzły chłonne ► przestrzeń zaotrzewnowa
lymphatic system ► lymph nodes ► retroperitoneal space

Streszczenie

Układ chłonny narządów moczowo-płciowych odgrywa istotną rolę w diagnostyce i leczeniu schorzeń dróg moczowych. Posługiwanie się prawidłowym mianownictwem anatomicznym oraz znajomość zakresu spływu chłonki z poszczególnych narządów umożliwia właściwe określenie patologii i zakresu procesu leczniczego. Celem pracy jest omówienie anatomii klinicznej spływu chłonki z narządów układu moczowo-płciowego. Na podstawie dostępnej literatury autorzy przedstawili prawidłową budowę układu chłonnego, związanego z narządami dróg moczowych, stosując obowiązujące mianownictwo anatomiczne z *Terminologia Anatomica* (1998 r.)

Summary

Lymphatic system plays important role in diagnostic and therapeutic procedures in urology. Proper anatomical nomenclature makes accurate qualification of pathology and range of adequate treatment possible.

Aim of study is discussion of clinical anatomy of lymphatic system related to urinary system.

Based on literature authors introduced valid anatomical nomenclature of lymphatic system related to urinary organs, classified according to *Terminologia Anatomica* from 1998.

Anatomia kliniczna spływu chłonki z narządu układu moczowo-płciowego ma istotne znaczenie w procesie diagnostycznym i terapeutycznym. Patologie dotyczące węzłów chłonnych przestrzeni zaotrzewnowej są obszarem zainteresowania zarówno urologów, jak i chirurgów, ginekologów, internistów, pediatrów, radiologów, onkologów czy patologów.

Przegląd piśmiennictwa polskiego wskazuje, iż istnieje niewiele prac poruszających tematykę węzłów chłonnych. Koncentrują się one często na opisie limfadenektomii poszczególnych grup węzłów chłonnych w nowotworach wybranych narządów. W leczeniu chirurgicznym chorób nowotworowych coraz większe znaczenia ma nie proces samego usunięcia ogniska pierwotnego, ale prawidłowe wykonanie limfadenektomii. Brak jednolitej nomenklatury opisującej węzły chłonne przestrzeni zaotrzewnowej i miednicy utrudnia porozumiewanie się, co w istotny sposób może wpływać na wyniki leczenia chirurgicznego. Obecnie obowiązujące mianownictwo anatomiczne oparte jest na *Terminologia Anatomica*, które zostało opublikowane w 1998 roku (tab. I) [1]

Węzły chłonne a nowotwory

Rozwijające się komórki nowotworowe w pierwotnym guzie częściowo tracą zdolności adhezyjne. Skutkiem tego jest rozluźnienie macierzy pozakomórkowej i zmniejszenie oddziaływań międzykomórkowych. Niektóre komórki nabywają zdolność de-

gradacji błony komórkowej i przedostają się do naczyń krwionośnych i chłonnych. Tą drogą komórki pierwotnego nowotworu mogą osiedlać się w nowej lokalizacji, a przy sprzyjających warunkach rozwoju dochodzi do rozwinięcia się nowotworu wtórnego – przerzutu. Nieliczne komórki nowotworowe mają zdolność tworzenia przerzutu, ponieważ tylko pojedyncze komórki przedostające się do naczyń są w stanie przeżyć i zasiedlić nowe środowisko (stosunek ten ocenia się na 1/1 000 000) [2].

Powiększone węzły chłonne mogą być wynikiem odpowiedzi immunologicznej na obce antygeny, jak również wynikiem proliferacji komórek nowotworowych. Limfa spływająca z nowotworu do węzła chłonnego jest filtrowana i zatrzymane tam komórki nowotworowe są niszczone przez naturalne komórki cytotoksyczne, pobudzone makrofagi, limfocyty T cytotoksyczne i swoiste przeciwciała. W ten sposób węzeł chłonny staje się barierą dla dalszego rozprzestrzeniania się nowotworu. Bariera ta jednak najczęściej okazuje się nieskuteczna i dochodzi do przerzutów do innych narządów. Dlatego tak ważne jest, aby wraz z usunięciem ogniska pierwotnego nowotworu w trakcie radykalnej operacji chirurgicznej usuwać również regionalne węzły chłonne [3]. Wszystkie usunięte węzły chłonne powinny być policzone, zmierzone oraz należy określić, skąd zostały pobrane. W przypadku stwierdzenia przerzutów nowotworowych w węzłach chłonnych trzeba podać wymiary węzła i liczbę zajętych nowotworowo węzłów w stosunku do wszystkich usuniętych [4].



Ryc. 1. Przestrzeń zaotrzewnowa jamy brzusznej i miednicy mniejszej. Widok od przodu.

Fig. 1. Retroperitoneal space of abdomen and pelvis, front view.

1. Aorta, 2. Żyła główna dolna (przesunięta na stronę prawą), 3. Węzły żyły głównej dolnej tylne, 4. Węzły biodrowe wspólne pośrednie z naczyń prawe, 5. Nerka prawa, 6. Tętnica biodrowa wspólna prawa, 7. Moczowód prawy, 8. Tętnica biodrowa wspólna lewa, 9. Tętnica kręzkowa dolna, 10. Żyła biodrowa wspólna lewa, 11. Mięsień lędźwiowy większy prawy.

Węzły chłonne przestrzeni zaotrzewnowej są stacją przerzutową nowotworów wychodzących z narządów miednicy mniejszej, między innymi raka szyjki macicy, trzonu macicy, sromu, jajnika, gruczołu krokowego, pęcherza moczowego i odbytnicy. Omawiając kierunki odpływu chłonki z narządów miednicy i jamy brzusznej, trudno jest mówić o regionalnych węzłach chłonnych, ponieważ każdy narząd zespolony jest swoimi naczyniami chłonnymi z wieloma grupami węzłów chłonnych, a te z kolei bogato zespalają się między sobą.

Mianownictwo węzłów chłonnych przestrzeni zaotrzewnowej

Spyływ chłonki z kończyn dolnych, krocza, narządów płciowych zewnętrznych oraz organów położonych w miednicy mniejszej odbywa się poprzez układ chłonny przestrzeni zaotrzewnowej. Naczynia chłonne pochodzące z wyżej wymienionych narządów (nie włączając jąder, gdyż w embriogenezie jądra należą do narządów wewnątrzbrzusznych) łączą się, tworząc dwa duże pnie chłonne – pnie lędźwiowe (*trunci lumbales*). Naczynia chłonne towarzyszą odpowiadającym im naczyniom krwionośnym – chłonka z kończyn dolnych prowadzona jest za pośrednictwem naczyń chłonnych sąsiadujących z tętnicami biodrowymi zewnętrznymi, z miednicy z tętnicami biodrowymi wewnętrznymi i tętnicą krzy-



Ryc. 2. Izolowany preparat przestrzeni zaotrzewnowej. Widok od przodu.

Fig. 2. Isolated specimen from retroperitoneal, front view.

1. Aorta, 2. Żyła główna dolna, 3. Węzły lędźwiowe pośrednie, 4. Węzły biodrowe wspólne pośrednie przednacieńne, 5. Węzły aortalne boczne, 6. Węzły biodrowe wspólne przyśrodkowe, 7. Węzły biodrowe wspólne boczne lewe, 8. Tętnica kręzkowa dolna, 9. Rozdziwienie aorty, 10. Tętnica biodrowa wspólna prawa, 11. Tętnica biodrowa wspólna lewa.

żową pośrodkową. Pnie lędźwiowe położone są wzdłuż dużych naczyń brzusznych, wytwarzając liczne krzyżowe połączenia. Ponadto przyjmują częściowo chłonkę z trzew jamy brzusznej (pnie jelitowe), prowadzoną wzdłuż tętnicy kręzkowej dolnej i górnej, oraz pnia trzewnego. Łącznie pnie lędźwiowe i jelitowe zlewają się i tworzą zbiornik mleczu (*cisterna chyli*), który stanowi bańkowate rozszerzenie zlewających się ze sobą naczyń chłonnych. Jest zmienny co do kształtu i położenia (od Th12 do L2/L3), zlokalizowany między aortą brzuszną a kręgosłupem i stanowi początek przewodu piersiowego (*ductus thoracicus*).

Węzły chłonne położone w przestrzeni zaotrzewnowej można podzielić na sześć głównych grup: węzły chłonne trzewne (*nodi lymphatici celiacii*), węzły chłonne lędźwiowe (*nodi lymphatici lumbales*), węzły chłonne biodrowe wspólne (*nodi lymphatici iliaci communes*), węzły chłonne biodrowe zewnętrzne (*nodi lymphatici iliaci externi*), węzły chłonne biodrowe wewnętrzne (*nodi lymphatici iliaci interni*), węzły chłonne krzyżowe (*nodi lymphatici sacrales*). Ponadto należy wyróżnić węzły chłonne trzewne związane z pęcherzem moczowym, czyli węzły chłonne przypęcherzowe (*nodi paravesicales*) oraz węzły chłonne pachwinowe (*nodi lymphatici inguinales*) [1,5,6,7,8].

Węzły chłonne zaotrzewnowe

1. Węzły chłonne trzewne (*nodi lymphatici celiacii*) leżą na aorcie brzusznej u początku tętniczego pnia trzewnego i tętnicy krzy-

kowej górnej. Uchodzą do nich naczynia chłonne całego przewodu żołądkowo-jelitowego, wątroby, trzustki oraz śledziony. Stąd pochodzi ich nazwa, choć ze względu na swe położenie są węzłami ściennymi. Z węzłów trzewnych wychodzą pnie jelitowe (*trunci*

intestinales), razem z pniami lędźwiowymi (*trunci lumbales*) tworzą one korzenie przewodu piersiowego (*ductus thoracicus*).

2. Węzły chłonne lędźwiowe (*nodi lymphatici lumbales*) leżą wokół aorty i żyły głównej dolnej (ryc. 1). Są one ostatnią

Tab. I. Podział węzłów chłonnych jamy brzusznej i miednicy mniejszej, według Terminologia Anatomica 1998.

Table I. Anatomical classifications of abdominal cavity and pelvis lymphatic nodes according to Terminologia Anatomica from 1998.

Węzły chłonne jamy brzusznej (<i>Nodi lymphatici abdominis</i>)
I. Węzły chłonne ścienne (<i>Nodi lymphoidei parietales</i>)
1. Węzły lędźwiowe lewe (<i>Nodi lumbales sinistri</i>)
a. Węzły aortalne boczne (<i>Nodi aortici laterales</i>)
b. Węzły przedaortalne (<i>Nodi preaortici</i>)
c. Węzły zaaortalne. Węzły aortalne tylne (<i>Nodi retroaortici. Nodi postaortici</i>)
2. Węzły lędźwiowe pośrednie (<i>Nodi lumbales intermedii</i>)
3. Węzły lędźwiowe prawe (<i>Nodi lumbales dextri</i>)
a. Węzły żyły głównej dolnej boczne (<i>Nodi cavales laterales</i>)
b. Węzły żyły głównej dolnej przednie (<i>Nodi precavales</i>)
c. Węzły żyły głównej dolnej tylne (<i>Nodi retrocavales. Nodi postcavales</i>)
4. Węzły przeponowe dolne (<i>Nodi phrenici inferiores</i>)
5. Węzły nabrzusne dolne (<i>Nodi epigastrici inferiores</i>)
II. Węzły chłonne trzewne (<i>Nodi lymphoidei viscerales</i>)
1. Węzły trzewne (<i>Nodi coeliaci</i>)
2. Węzły żołądkowe prawe/lewe (<i>Nodi gastrici dextri/ sinistri</i>)
- Pierścień chłonny wpustu (<i>Anulus lymphaticus cardiae</i>)
3. Węzły żołądkowo-sięciowe prawe/ lewe (<i>Nodi gastroomiales dextri/ sinistri</i>)
4. Węzły odźwiernikowe (<i>Nodi pylorici</i>)
- Węzeł nadodźwiernikowy (<i>Nodus suprapyloricus</i>)
- Węzły pododźwiernikowe (<i>Nodi subpylorici</i>)
- Węzły zaodźwiernikowe (<i>Nodi retropylorici</i>)
5. Węzły trzustkowe (<i>Nodi pancreatici</i>)
a. Węzły górne (<i>Nodi superiores</i>)
b. Węzły dolne (<i>Nodi inferiores</i>)
6. Węzły śledzionowe (<i>Nodi splenici. Nodi lienales</i>)
7. Węzły trzustkowo-dwunastnicze (<i>Nodi pancreaticoduodenales</i>)
a. Węzły górne (<i>Nodi superiores</i>)
b. Węzły dolne (<i>Nodi inferiores</i>)
8. Węzły wątrobowe (<i>Nodi hepatici</i>)
a. Węzeł pęcherzykowy (<i>Nodi cysticus</i>)
b. Węzeł otworu sieciowego. Węzeł otworowy (<i>Nodus foraminalis</i>)
9. Węzły krezkowe górne (<i>Nodi mesenterici superiores</i>)
a. Węzły przyjelitowe (<i>Nodi juxtaintestinales</i>)
b. Węzły górne środkowe (<i>Nodi superiores centrales</i>)
c. Węzły krętniczno-okrężnicze (<i>Nodi ileocolici</i>)
d. Węzły przedkątne (<i>Nodi precaecales</i>)
e. Węzły zakątne (<i>Nodi retrocaecales</i>)
f. Węzły wyrostka robaczkowego (<i>Nodi appendiculares</i>)
g. Węzły krezki okrężnicy (<i>Nodi mesocolici</i>)
- Węzły przyokrężnicze (<i>Nodi paracolic</i>)
- Węzły okrężnicze prawe / środkowe / lewe (<i>Nodi colici dextri/ medii/ sinistri</i>)
10. Węzły krezkowe dolne (<i>Nodi mesenterici inferiores</i>)
a. Węzły esicze (<i>Nodi sigmoidei</i>)
b. Węzły odbytnicze górne (<i>Nodi rectales superiores</i>)

Węzły chłonne miednicy mniejszej (<i>Nodi lymphoidei pelvis</i>)
I. Węzły chłonne ścienne (<i>Nodi lymphoidei parietales</i>)
1. Węzły biodrowe wspólne (<i>Nodi iliaci communes</i>)
a. Węzły przyśrodkowe (<i>Nodi mediales</i>)
b. Węzły pośrednie (<i>Nodi intermedii</i>)
c. Węzły boczne (<i>Nodi laterales</i>)
d. Węzły podaortalne (<i>Nodi subaortici</i>)
e. Węzły wzgórkowe (<i>Nodi promontorii</i>)
2. Węzły biodrowe zewnętrzne (<i>Nodi iliaci externi</i>)
a. Węzły przyśrodkowe (<i>Nodi mediales</i>)
b. Węzły pośrednie (<i>Nodi intermedii</i>)
c. Węzły boczne (<i>Nodi laterales</i>)
- Węzeł przyśrodkowy rozstępu (<i>Nodus lacunaris medialis</i>)
- Węzeł pośredni rozstępu (<i>Nodus lacunaris intermedius</i>)
- Węzeł boczny rozstępu (<i>Nodus lacunaris lateralis</i>)
d. Węzły międzybiodrowe (<i>Nodi interiliaci</i>)
e. Węzły zasłonowe (<i>Nodi obturatorii</i>)
3. Węzły biodrowe wewnętrzne (<i>Nodi iliaci interni</i>)
a. Węzły pośladkowe (<i>Nodi gluteales</i>)
- Węzły górne (<i>Nodi superiores</i>)
- Węzły dolne (<i>Nodi inferiores</i>)
b. Węzły krzyżowe (<i>Nodi sacrales</i>)
II. Węzły chłonne trzewne (<i>Nodi lymphoidei viscerales</i>)
1. Węzły przypęcherzowe (<i>Nodi paravesicales</i>)
a. Węzły przedpęcherzowe (<i>Nodi prevesicales</i>)
b. Węzły zapęcherzowe (<i>Nodi retrovesicales. Nodi postvesicales</i>)
c. Węzły pęcherzowe boczne (<i>Nodi vesicales laterales</i>)
2. Węzły przymaciczne (<i>Nodi parauterini</i>)
3. Węzły przypochwowe (<i>Nodi paravaginales</i>)
4. Węzły przyodbytnicze. Węzły odbytowo-odbytnicze (<i>Nodi pararectales. Nodi anorectales</i>)



Ryc. 3. Przerznięta przestrzeń zaotrzewnowa miednicy mniejszej. Widok od przodu i od strony lewej.

Fig. 3. Retroperitoneal space of pelvis, front view and view from left side.

1. Tętnica biodrowa wspólna lewa, 2. Węzły biodrowe wspólne boczne lewe, 3. Węzły biodrowe wspólne pośrednie przednaczyńniowe lewe, 4. Mięsień lędźwiowy większy lewy, 5. Nerve płciowo-udowy lewy.

stacją dla chłonki kończyn dolnych, jak również parzystych narządów jamy brzusznej i miednicy mniejszej. Ich naczynia doprowadzające wiodą z węzłów biodrowych i krzyżowych. Oprócz tego przyjmują one naczynia z tylnej ściany brzucha. Naczynia limfatyczne i węzły lędźwiowe wytwarzają wzduż aorty brzusznej i żyły głównej dolnej sploty lędźwiowe (*plexus lymph. lumbales*). Naczynia odprowadzające węzłów lędźwiowych wytwarzają pnie lędźwiowe (*trunci lumbales*) [9,10,11] (ryc. 2). Węzły te dzielimy na:

a. Węzły chłonne lędźwiowe lewe (*nodi lymphatici lumbales sinistri*) położone do przodu, bocznie i ku tyłowi od aorty (pomiędzy linią pośrodkową aorty a lewym moczowodem). Węzłów chłonnych lewych jest od 5 do 10. Dzielimy je dalej na:

- Aortalne boczne (*nodi lymph. aortici laterales*), położone wzduż lewego brzegu aorty, występujące zwykle w liczbie od 7 do 8, często łącząc się ze sobą i tworząc pakiety.

- Przedaortalne (*nodi lymph. preaortici*), położone przed aortą, pomiędzy odejściem tętnic nerkowych a podziałem aorty na tętnice biodrowe wspólne. Liczba węzłów chłonnych wynosi od 4 do 10.

- Zaaortalne (*nodi lymph. postaortici*), położone pomiędzy aortą a kręgosłupem. Grupa ta nie jest stała, zwykle liczy od 2 do 3 węzłów [11].

b. Węzły chłonne lędźwiowe pośrednie (*nodi lymph. lumbales intermedii*), zlokalizowane między aortą a żyłą główną dolną (pomiędzy linią pośrodkową aorty a linią pośrodkową żyły głównej dolnej). Liczba węzłów waha się od 5 do 15, grupa ta nie zawsze występuje [12].

c. Węzły chłonne lędźwiowe prawe (*nodi lymph. lumbales dextri*) są klasyfikowane w stosunku do żyły głównej dolnej (między linią pośrodkową żyły głównej dolnej a prawym moczowodem). W tej grupie węzłów chłonnych występuje od 6 do 7 węzłów. Węzły chłonne lędźwiowe prawe dzielimy na:

- Żyły głównej dolnej boczne (*nodi lymph. cavales laterales*), położone między brzegiem bocznym żyły, a mięśniami lędźwiowymi większymi. Średnio jest od 1 do 2 węzłów chłonnych [11].



Ryc. 4. Izolowany preparat przestrzeni zaotrzewnowej. Widok od tyłu.

Fig. 4. Isolated specimen from retroperitoneal space, view from the back.

1. Aorta, 2. Żyła główna dolna, 3. Węzły żyły głównej dolnej tylne, 4. Węzły aortalne boczne, 5. Węzły biodrowe wspólne pośrednie zanczyniowe lewe, 6. Węzły żyły głównej dolnej boczne, 7. Tętnica kręzkowa dolna, 8. Tętnica biodrowa wspólna lewa, 9. Rozdziwienie aorty, 10. Mięsień lędźwiowy większy prawy.

- Żyły głównej dolnej przednie (*nodi lymph. precavales*), położone przed żyłą główną dolną w liczbie od 1 do 2 węzłów.

- Żyły głównej dolnej tylne (*nodi lymph. postcavales*), położone pomiędzy żyłą główną dolną a kręgosłupem, występują w liczbie od 3 do 8 węzłów chłonnych. Jest to najliczniejsza grupa węzłów lędźwiowych prawych.

3. Węzły chłonne biodrowe wspólne (*nodi lymphatici iliaci communes*) układają się wzduż naczyń biodrowych wspólnych (ryc. 3). Przyjmują one chłonkę z niektórych głębokich naczyń chłonnych ściany brzucha oraz miednicy mniejszej. Ich naczynia odprowadzające uchodzą do dolnej grupy węzłów lędźwiowych. Średnio występują w liczbie od 7 do 8 węzłów chłonnych. Wśród nich wyróżniamy:

- Biodrowe wspólne przyśrodkowe (*iliaci communes mediales*), położone przyśrodkowo od tętnicy biodrowej wspólnej, w liczbie od 1 do 4 węzłów chłonnych [14].

- Biodrowe wspólne pośrednie (*iliaci communes intermedii*), wśród których niektórzy anatomowie wyróżniają węzły chłonne przednaczyńniowe (*prevasculares*) i pozanaczyńniowe (*retrovasculares*) leżące do tyłu od naczyń biodrowych wspólnych, w liczbie od 1 do 4 węzłów chłonnych (ryc. 4).

- Biodrowe wspólne boczne (*iliaci communes laterales*), zwykle od 2 do 3 węzłów chłonnych, leżących na bocznej ścianie tętnicy biodrowej wspólnej po stronie lewej, natomiast po stronie prawej do przodu i bocznie w stosunku do żyły biodrowej wspólnej.

- Biodrowe wspólne wzgórką (*iliaci communes promontorii*), zlokalizowane do przodu od wzgórką, w liczbie od 1 do 3 węzłów [15].

4. Węzły chłonne biodrowe zewnętrzne (*nodi lymph. iliaci externi*) zlokalizowane wzdłuż jednoimiennych naczyń. Głównie przyjmują one chłonkę z głębokich węzłów chłonnych pachwinowych (z kończyny dolnej). Można je podzielić na:

- Biodrowe zewnętrzne przyśrodkowe (*iliaci externi mediales*), leżące przyśrodkowo od tętnicy i żyły biodrowej zewnętrznej. Są to węzły chłonne duże, połączone ściśle ze sobą, najczęściej znajdują się w dystalnym odcinku tętnicy biodrowej zewnętrznej.

- Biodrowe zewnętrzne pośrednie (*iliaci externi intermedii*), leżące przyśrodkowo od tętnicy, a do przodu od żyły biodrowej zewnętrznej.

- Biodrowe zewnętrzne boczne (*iliaci externi laterales*), położone bocznie od tętnicy biodrowej zewnętrznej.

- Międzybiodrowe (*interiliaci*), położone tuż poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych.

- Zastłonowe (*obturatorii*), widoczne w górnej części otworu zastłonowego. Opisywane są one w grupie węzłów biodrowych zewnętrznych ze względu na swoje bliskie sąsiedztwo z grupą węzłów biodrowych zewnętrznych przyśrodkowych. Najniższe położone węzły chłonne biodrowe zewnętrzne, leżące przy wejściu do rozstępu naczyń, tworzą tzw. węzły chłonne rozstępowe (*nodi lymphatici lacunares*) oraz węzeł chłonny pierścienia udowego, zwany węzłem Cloqueta lub Rosenmuellera (*nodus lymphaticus anuli femoralis*).

5. Węzły chłonne biodrowe wewnętrzne (*nodi lymph. iliaci interni*) leżą w otoczeniu naczyń biodrowych wewnętrznych, przeciętnie w liczbie od 10 do 12 węzłów. Do nich uchodzą głębokie naczynia chłonne ściany miednicy mniejszej, które z okolicy pośladkowej wstępują do miednicy. Wśród nich wyróżniamy:

- Węzły chłonne biodrowo-łędźwiowe (*nodi lymphatici ilio-lumbales*), położone wokół tętnicy biodrowo-łędźwiowej.

- Węzły chłonne pośladkowe górne (*nodi lymphatici glutei superiores*) położone w miejscu odejścia tętnicy pośladkowej górnej.

- Węzły chłonne pośladkowe dolne (*nodi lymphatici glutei inferiores*) położone w miejscu odejścia tętnicy pośladkowej dolnej. Ich naczynia odprowadzające wpadają do węzłów chłonnych biodrowych wspólnych. Jeden z węzłów chłonnych tej grupy, leżący w miejscu skrzyżowania tętnicy macicznej z moczowodem, nosi nazwę węzła chłonnego Poiriera.

6. Węzły chłonne krzyżowe (*nodi lymphatici sacrales*) leżą na powierzchni miednicznej kości krzyżowej, układając się wzdłuż tętnicy krzyżowej pośrodkowej. Ich naczynia doprowadzające pobierają chłonkę głównie z tylnej ściany miednicy i odbytnicy. Naczynia odprowadzające wiodą do węzłów biodrowych wewnętrznych, a często również do biodrowych zewnętrznych oraz dolnej grupy węzłów łędźwiowych.

Węzły chłonne trzewne związane z pęcherzem moczowym

1. Węzły przypęcherzowe (*nodi paravesicales*) leżą w tkance łącznej przypęcherzowej, układają się na obwodzie pęcherza moczowego. Wśród nich wyróżniamy:

- Węzły przedpęcherzowe (*nodi prevesicales*), towarzyszą tętnicy pępkowej i jej gałęzi pęcherzowych górnych.

- Węzły zapęcherzowe (*nodi retrovesicales. Nodi postvesicales*), drenujące chłonkę z tylnej części pęcherza moczowego.

- Węzły pęcherzowe boczne (*nodi vesicales laterales*) zlokalizowane przy więzadle pępkowym bocznym [7].

Węzły chłonne pachwinowe

1. Węzły chłonne pachwinowe powierzchowne (*nodi lymphatici inguinales superficiales*) położone są w trójkącie udowym na powięzi szerokiej, a w szczególności na jej części zwanej powięzią sitową (*facia fibrosa*) – cienką blaszką łącznotkankową zawierającą liczne otworki dla naczyń i nerwów. Żyła odpiszczelowa wstępująca do rozworu uchodzi do przebiegającej w nim żyły udowej. Ograniczone są od strony bocznej mięśniem krawieckim, od strony przyśrodkowej mięśniem przywodzicielem długim, od góry więzadłem pachwinowym. Występują przeciętnie w liczbie od 10 do 15. Zbierają one chłonkę ze skóry brzucha poniżej pępka, zewnętrznych narządów płciowych, odbytu i cewki moczowej. Wyróżnia się dwie główne grupy tych węzłów, tzw. pasmo pionowe, położone wzdłuż końcowego odcinka żyły odpiszczelowej oraz pasmo poziome układające się wzdłuż żyły powierzchownej okalającej biodro, które otrzymuje dopływ z narządów płciowych zewnętrznych i krocza. Z węzłów powierzchownych chłonka odprowadzana jest w większości do węzłów chłonnych pachwinowych głębokich, przenikając przez powięź sitową, a w części do węzłów chłonnych biodrowych.

2. Węzły chłonne pachwinowe głębokie (*nodi lymphatici inguinales profundi*) należą do węzłów podpowięziowych uda i położone są pod powięzią sitową, w górnej części kanału przywodzicieli, przyśrodkowo od żyły udowej i spoczywają na mięśniu łonowym bądź powięzi biodrowo-łonowej. Są mniej liczne niż węzły chłonne powierzchowne i występują w liczbie od 1 do 7. Zbierają one chłonkę z kończyny dolnej i z węzłów chłonnych pachwinowych powierzchownych, a odprowadzają ją poprzez pierścień udowy (*anulus femoralis*), będący przyśrodkową częścią rozstępu naczyń, przez który przebiegają naczynia udowe i gałąź udowa nerwu płciowo-udowego, do węzłów chłonnych biodrowych zewnętrznych. Przyśrodkowo od żyły udowej i zewnętrznie od pierścienia udowego często występuje węzeł chłonny pierścienia udowego, zwany węzłem Cloqueta lub Rosenmuellera (*nodus lymphaticus anuli femoralis*).

Węzeł wartowniczy

Jedynie pewnym rozpoznaniem, umożliwiającym ocenę stanu morfologicznego węzłów chłonnych, jest badanie histologiczne. Istnieje wiele metod obrazowania układu chłonnego, takich jak ultrasonografia, limfografia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny czy tomografia emisji pozytonowej. Żadna z tych metod w pewny sposób nie odpowiada na pytanie, czy mamy do czynienia z przerzutami do węzłów chłonnych. Poza tym obecność komórek nowotworowych w węzle chłonnym nie zawsze wiąże się z jego powiększeniem. Rozległa limfadenektomia może być przyczyną poważnych około- i pooperacyjnych powikłań: krwotoki, uszkodzenia dużych naczyń tętniczych i żylnych, nerwów, powstanie pseudotorbieli limfatycznych, obrzęki kończyn dolnych, i inne. Dlatego poszukuje się rozwiązań mniej radykalnych a dających informację o stopniu zaawansowania nowotworu. Morton i współpracownicy podali definicję węzła wartowniczego (ang. sentinel node), nazywając go węzłem, do którego sphywa

chłonka bezpośrednio z guza nowotworowego [16]. Węzeł ten ma pokazywać stan histologiczny pozostałych węzłów chłonnych, będących drogą spływu chłonki z danej okolicy. W 1977 roku Cabanas wykonał limfografię u chorego na raka prącia i opisał kolejne poziomy pojawiania się kontrastu w węzłach chłonnych [17].

Węzeł wartowniczy wykrywany jest za pomocą barwnika (np. Patent Blau) lub znaczników radioaktywnych (np. Nanocoll znakowany Technetem 99) bądź obu metodami jednocześnie. Wykorzystując obie powyższe metody, uzyskuje się wyższy stopień wykrywalności [18].

Wykrywanie węzła wartowniczego w urologii jest stosowane przy diagnozowaniu i leczeniu raka prącia ze względu na stosunkowo dobry dostęp do regionalnych węzłów chłonnych tego narządu. W ostatnim czasie podjęto próby poszukiwania węzła wartowniczego z innych narządów, w tym z gruczołu krokowego [19]. Głównym ograniczeniem wydaje się złożony odpływ chłonki z tych narządów i trudności z podaniem znacznika.

Spływ chłonki z poszczególnych narządów układu moczowo-płciowego

Spływ chłonki z nerki

Spływ chłonki z nerki jest obfity i towarzyszy odpowiadającym naczyniom przechodzącym przez kolumny nerkowe do miąższu. Następnie naczynia chłonne łączą się w kilka dużych pni chłonnych uchodzących do zatoki nerkowej. Pod torebką włóknistą nerki położona jest sieć naczyń chłonnych, łącząca się z siecią torebki tłuszczowej, która także uchodzi do pni chłonnych, do których ponadto może uchodzić drenaż chłonki z miedniczki nerkowej i brzusznej części moczowodu. Często we wnęce nerki występują dwa lub więcej węzły chłonne, położone w sąsiedztwie żyły nerkowej. Stają się one pierwszym miejscem przerzutu nowotworu nerki drogą chłonną [5]. Z nerki lewej naczynia chłonne biegną do węzłów chłonnych lędźwiowych lewych. Niektóre naczynia chłonne mogą uchodzić bezpośrednio do przewodu piersiowego lub węzłów chłonnych zlokalizowanych w okolicy odnóg przepony. Tylko w wyjątkowych sytuacjach, gdy występuje duży guz nerki, drenaż chłonki z lewej nerki może odbywać się do węzłów chłonnych pośrednich. Chłonka z prawej nerki spływa do węzłów chłonnych lędźwiowych prawych i węzłów chłonnych pośrednich, włączając węzły zlokalizowane na przedniej i tylnej powierzchni żyły głównej dolnej. Węzły te rozmieszczone są od poziomu przepony do naczyń biodrowych wspólnych. Podobnie jak z nerki lewej, w niektórych sytuacjach drenaż może odbywać się bezpośrednio do przewodu piersiowego i/lub okolicy odnóg przepony. Ponadto, w rzadkich sytuacjach, chłonka z prawej nerki może spływać na stronę lewą do węzłów lędźwiowych lewych, zlokalizowanych w okolicy wnęki [9].

Spływ chłonki z moczowodu

Spływ chłonki z moczowodu odpowiada jednoimiennym naczyniom krwionośnym. Na uwagę zwraca fakt segmentowego spływu chłonki podobnie do segmentowego unaczynienia moczowodu. Należy wyróżnić spływ chłonki z odcinka brzuszno- i miednicznego moczowodu. Zjawisko to jest niezmiernie ważne w ocenie miejsca poszukiwania przerzutów do węzłów w zależności od lokalizacji guza moczowodu. Z części miednicz-

nej moczowodu spływ chłonki następuje do węzłów chłonnych biodrowych wspólnych, wewnętrznych i zewnętrznych. Spływ chłonki z części brzusznej moczowodu i miedniczki nerkowej towarzyszy naczyniom chłonnym nerki, kierując się do odpowiednich węzłów po tej samej stronie ciała [7].

Spływ chłonki z pęcherza moczowego i cewki moczowej

Spływ chłonki z pęcherza moczowego odbywa się przez zbiór naczyń chłonnych (*lymphatic channels*) i węzłów chłonnych połączonych w kilka grup. Naczynia chłonne tworzą w ścianie pęcherza moczowego sploty wewnętrzne i zewnętrzno-mięśniowe. Ze splotów tych chłonka odpływa do trzech grup drobnych węzłów chłonnych, zwanych węzłami chłonnymi przypęcherzowymi (*nodi paravesicales*), położonych w tkance tłuszczowej okołopęcherzowej – grupa boczna prawa i lewa oraz przednia. Z tylnej ściany pęcherza spływ chłonki odbywa się do węzłów chłonnych biodrowych zewnętrznych; chłonka z przedniej i bocznych ścian pęcherza spływa ponadto do węzłów chłonnych biodrowych wewnętrznych, a z dna pęcherza i trójkąta do węzłów chłonnych biodrowych wewnętrznych i biodrowych wspólnych [20]. Te ostatnie uważane są za drugą stację przerzutów drogą chłonną między węzłami chłonnymi biodrowymi a węzłami lędźwiowymi pośrednimi. Bezpośredni odpływ chłonki do węzłów chłonnych biodrowych wspólnych jest niestały [5]. Naczynia chłonne pęcherza moczowego łączą się z naczyniami cewki moczowej, moczowodów i gruczołu krokowego. Naczynia chłonne z dolnej części cewki moczowej żeńskiej prowadzą limfę do węzłów chłonnych pachwinowych powierzchownych i głębokich, z górnej części cewki moczowej do węzłów chłonnych krzyżowych, biodrowych zewnętrznych i wewnętrznych [21]. Spływ chłonki z cewki gąbczastej towarzyszy spływowi chłonki z ciała gąbczastego prącia. Chłonka z części błonistej kieruje się do węzłów chłonnych pośladkowych dolnych, węzłów chłonnych biodrowych zewnętrznych. Z cewki sterczowej odpływ chłonki współtowarzyszy spływowi chłonki ze stercza [7,21].

Spływ chłonki z gruczołu krokowego

Chłonka z gruczołu krokowego spływa do sieci drobnych naczyń limfatycznych, zlokalizowanych pod torebką stercza, skąd odpływa przez trzy główne grupy przewodów limfatycznych. Główny spływ chłonki poprzez przewody tylne kieruje się do węzłów chłonnych biodrowych wewnętrznych. Przewody wstępujące drenujące chłonek z proksymalnej części stercza, spływające do przyśrodkowych i pośrednich węzłów chłonnych biodrowych zewnętrznych; możliwy jest także spływ chłonki do węzłów chłonnych pośladkowych górnych. Przewody zbierające chłonek z bocznej części gruczołu biegną do węzłów chłonnych krzyżowych [24,25,26]. Naczynia odprowadzające chłonek z gruczołu krokowego łączą się z naczyniami chłonnymi odbytu, pęcherza moczowego, nasieniowodu i pęcherzyków nasiennych [26]. Bardzo rzadko droga odpływu może prowadzić do węzłów pachwinowych [27]. Spływ chłonki z pęcherzyków nasiennych odbywa się do przyśrodkowych i pośrednich węzłów chłonnych biodrowych zewnętrznych, a także węzłów chłonnych wewnętrznych [22].

Spływ chłonki z jądra

Jądro rozwija się w czasie embriogenezy w jamie brzusznej w okolicy lędźwiowej, zewnątrz jamy otrzewnowej. Kolejno

postępujący proces zstępowania jąder do moszny powoduje, iż główne unaczynienie jąder pochodzi bezpośrednio od dużych naczyń brzusznych. Podobnie przedstawia się spływ chłonki. Układ chłonny jądra towarzyszy naczyniom żylnym i jest inny dla jądra prawego i lewego. Składa się z od 4 do 8 pni limfatycznych, przebiegających w powrózku nasiennym, a później towarzyszących naczyniom jądrowym. Z lewego jądra chłonka spływa do węzłów chłonnych lędźwiowych lewych (węzły aortalne boczne, węzły przedaortalne, węzły zaortalne) oraz do węzłów pośrednich. Rzadko występuje spływ chłonki z lewego jądra do węzłów lędźwiowych prawych. Chłonka z prawego jądra głównie spływa do węzłów pośrednich oraz do węzłów lędźwiowych prawych położonych poniżej zatoki nerkowej – węzły żyły głównej dolnej bocznej, węzły żyły głównej dolnej przedniej, węzły żyły głównej dolnej tylnej. Niewielka część spływu chłonki z prawego jądra kieruje się do węzłów lędźwiowych lewych. Naczynia chłonne mogą być odgałęzione do węzłów chłonnych biodrowych wspólnych i zewnętrznych. Powyżej rozwidlenia aorty istnieje możliwość połączenia układu chłonnego strony lewej i prawej. W przypadku zaawansowanych guzów jąder, kiedy występuje obfity drenaż chłonny, poza typowym spływem z prawej strony na lewą, może mieć miejsce spływ z lewej na prawą stronę ciała oraz drenaż wsteczny, a także niewielki spływ chłonki do węzłów chłonnych biodrowych wspólnych i zewnętrznych [7,28]. W związku z tym zmiany przerzutowe w układzie limfatycznym mogą być zlokalizowane w każdej lokalizacji węzłów chłonnych lędźwiowych, a także w węzłach chłonnych biodrowych.

Spływ chłonki z prącia

Chłonka ze skóry prącia, moszny i krocza spływa do węzłów chłonnych pachwinowych powierzchownych, a następnie głębokich położonych przyśrodkowo od żyły udowej. Węzły chłonne pachwinowe powierzchowne położone są w trójkącie udowym na powięzi szerokiej, w szczególności na jej części zwanej powięzią sitową (*facia fibrosa*). Z węzłów powierzchownych chłonka odprowadzana jest w większości do węzłów chłonnych pachwinowych głębokich, przenikając przez powięź sitową, a w części do węzłów chłonnych biodrowych. Węzły chłonne pachwinowe głębokie należą do węzłów podpowięziowych uda i położone są w górnej części kanału przywodzicieli, przyśrodkowo od żyły udowej. Są mniej liczne niż węzły chłonne powierzchowne i występują w liczbie od 1 do 7. Mieszczą się między powięzią sitową, która je przykrywa od przodu, a mięśniami łonowymi od tyłu, na którym spoczywają. Chłonka z trzonu prącia spływa po stronie grzbietowej, a następnie kieruje się do obu pachwin (spływ krzyżowy). Z żołędzi naczynia chłonne biegną w kierunku wędzidełka, gdzie łączą się z układem chłonnym cewki moczowej, a następnie w postaci kilku pni limfatycznych przebiegają grzbietowo pod powięzią głęboką prącia, towarzysząc żyłom głębokim prącia, i kierują się do węzłów chłonnych pachwinowych powierzchownych i głębokich [5,22]. Naczynia chłonne moszny nie krzyżują szwu moszny i spływają do węzłów chłonnych pachwinowych powierzchownych po tej samej stronie. Drenaż chłonki ze skóry krocza przebiega do węzłów chłonnych pachwinowych powierzchownych. Niektórzy anatomowie twierdzą, że istnieje bezpośredni spływ chłonki z żołędzi do węzłów miedniczych (np. biodrowych wewnętrznych), jednak teoria ta nie potwierdza się w badaniach klinicznych. Inni badacze twierdzą, iż cały spływ chłonki

z prącia kieruje się do tzw. węzła wartowniczego, który położony jest przyśrodkowo od żyły nabrzuszczonej powierzchownej. Jednak te obserwacje także nie potwierdziły się w badaniach klinicznych [29].

Piśmiennictwo / References

1. *Terminologia Anatomica, International Anatomical Terminology*, FCAT, Thieme Stuttgart, New York, 1998, 121-126.
2. Kupryjańczyk J, Siedlecki JA: *Molekularna patogenezę nowotworów złośliwych narządu rodowego* w: Markowska J, Onkologia ginekologiczna, Urban & Partner, Wrocław, 2002, 48-66.
3. Jakóbsiak M: *Immunologia*. PWN, Warszawa, 1998, 88-97.
4. Horn LC, Fischer U, Bilek K: *Pathologic-anatomic description and basic morphological information for management of dysplasias and carcinomas of the cervix uteri*. Zentralbl Gynakol 2001, 123 (5), 255-265.
5. Gołąb B: *Anatomia układu chłonnego w zarysie, część szczegółowa*. PZWL, Warszawa, 1972, 61-76.
6. Sylwanowicz W: *Anatomia człowieka*. PZWL, Warszawa 1970, 125-136.
7. Bochenek A., Reicher M: *Anatomia człowieka*, PZWL, Warszawa, 1993, 472-485.
8. Woźniak W: *Anatomia człowieka*, Urban & Partner, Wrocław, 2001, 145-170.
9. Zdun R: *Anatomia kliniczna węzłów chłonnych przestrzeni zaotrzewnowej, rozprawa na stopień doktora medycyny*, AM Warszawa, 2004, 140-157.
10. Fuchs WA, Pfammatter T: *Die topographische Röntgenanatomie der lymphknoten*. Der Radiologe 1970, 10 (7), 262-280.
11. Borziak EI, Shvetsov EV, Makarova GV, Akopian IM: *Roentgeno-anatomical study of inguinal, pelvic and lumbar lymph nodes*. Voprosy Onkologii, 1988, 34 (10), 1205-1219.
12. Kucharczyk K: *Układ limfatyczny kończyn dolnych, miednicy i przestrzeni zaotrzewnowej w świetle badań limfograficznych. Rozprawa na stopień doktora medycyny*, AM Warszawa, 1967, 80-101.
13. Cuneo B, Marcille M: *Topographies des ganglions ilio-pelviens*. Bull Soc Anat, Paris 1901, 649-653.
14. Rouviere H: *Anatomie des lymphatiques de l'homme*. Paris, Masson and Cie, 1932, 77-90.
15. Bartels P: *Das Lymphgefäßsystem*. Handb. d. Anat. d. Menschen pod red. Bardeleben. Jena, 1909, 44-50.
16. Morton D: *Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma*. Arch Surg 1992, 127, 392-399.
17. Cabanas R.M: *An approach for the treatment of penile carcinoma*. Cancer 1977, 39 (2), 456-466.
18. Pityński P, Basta A, Oplawski M i in: *Znakowanie węzłów limfatycznych poszukiwanie węzła wartowniczego w raku szyjki macicy, raku endometrium i raku sromu*. Gin Pol 2003, 74 (9), 830-835.
19. Rudoni M, Sacchetti GM, Leva L et al: *Recent applications of the sentinel lymph node concept: preliminary experience in prostate cancer*. Tumori 2002, (88) 3, 16-17.
20. Matz M, Wehnert J, Justus J: *Lymphogenous metastasis of urinary bladder cancer*. Z Urol Nephrol 1988, 8 (14), 213-217.
21. Reiffenstahl G, Platzer W, Knapstein PG: *Operacje ginekologiczne metodą przezpochwową*, Urban & Partner, Wrocław, 1996, 88-93.
22. Richter E, Feyerabend T. *Normal lymph node topography*. CT-Atlas. Springer-Verlag, 1990, 113-127.
23. Gil-Vernet J.M: *Prostate cancer: anatomical and surgical considerations*. Brit J Urol 1996, 76, 161-168.
24. Weingartner A, Ramaswamy A, Bittinger A et al: *Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer results of an autopsy study*

and implications for the clinic. J Urol 1996, 156, 1969-1971.

25. Sokołowska-Pituchowa J: *Anatomia człowieka*. PZWL, 1992, 385-389.
26. Cellini N, Luzy S, Mantini G et al: *Lymphatic drainage and CTV in carcinoma of the prostate*. Rays 2003, 28 (3), 337-341.
27. Huang E, Teh BS, Mody DR et al: *Prostate adenocarcinoma presenting with inguinal lymphadenopathy*. Urology 2003, 61 (2), 463.
28. Karparv M, Pacedziev L: *Iliac lymph nodes as a primary lymph center draining the testicles*. Neoplasma 1975, 22 (1), 99-103.
29. Catalona WJ: *Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of the saphenous veins: Technique and preliminary results*. J Urol 1988, 140, 306-310.

Adres do korespondencji / Correspondence

Roman Sosnowski
Klinika Nowotworów Układu Moczowego
ul. Roentgena 5
02-928 Warszawa
tel. (22) 546 22 27
roman@is.com.pl

Poczucie koherencji a poziom wsparcia u osób z rozpoznaniem przewlekłej niewydolności nerek leczonych hemodializą

Sense of coherence and social support in patients with a chronic kidney disease, undergoing hemodialysis

Krystyna Kurowska, Magdalena Bukowska

Katedra i Zakład Pedagogiki i Dydaktyki Pielęgniarskiej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Słowa kluczowe/key words

nerka ▶ przewlekła niewydolność nerek ▶ hemodializa ▶ wsparcie społeczne ▶ poczucie koherencji (SOC)
kidney ▶ chronic kidney disease ▶ hemodialysis ▶ social support ▶ sense of coherence (SOC)

Streszczenie

Poczucie koherencji (SOC – Sense of Coherence) jest konstruktem wyjaśniającym związek wsparcia ze zdrowiem. Innym z istotnych zasobów zewnętrznych, mających wpływ na stan zdrowia jest wsparcie społeczne. Celem pracy było określenie poziomu SOC oraz wsparcia u chorych na przewlekłą niewydolność nerek (PNN), leczonych hemodializami. Badaniem objęto 67 pacjentów z Stacji Dializ w Katedrze i Klinice Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego w Bydgoszczy. Poczucie koherencji ocenione było za pomocą kwestionariusza Antonovsky'ego SOC-29, a pomiar wsparcia społecznego skalą Kmieciak-Baran. Stwierdzono, że poziom SOC w badanej grupie wchodzi w zakres wyników średnich (134,8). Najmniej otrzymują wsparcia emocjonalnego, najwięcej informacyjnego. Praca zawodowa i zasadnicze schorzenie wpływa na globalny poziom SOC, wykształcenie różnicuje zaradność oraz wsparcie wartościujące. Określenie poziomu SOC i zakresów otrzymywanego wsparcia może posłużyć jako wykładnik w prognozowaniu opieki nad pacjentem na różnych etapach choroby przewlekłej.

Summary

The level of the Sense of Coherence (SOC) is an element which explains the relationship between support and health. Another important resource which directly influences patients' health is social support. The aim of the study was to estimate the levels of SOC and support in patients with chronic kidney disease (CKD) undergoing hemodialysis treatment. The study involved 67 patients of Dialysis Station in the Nephrology, Arterial Hypertension and Internal Medicine Clinic of Jurasz Hospital, Bydgoszcz. The SOC level was assessed using Antonovsky SOC-29 questionnaire and social support was measured using Kmieciak-Baran scale. The study shows that the SOC level of the patients is mean (134.88). The level of emotional support is the lowest and the level of informational support is the highest. Professional work and the main disease influence the level of global SOC and education differentiates the manageability and valuative support. Estimation of SOC and scopes of support may become a prognostic determinant in care of a patient at different stages of a chronic disease.

Wprowadzenie

Chorzy przewlekle hemodializowani należą do nielicznej grupy osób, które na wiele lat, niejednokrotnie dożywotnio, skazane są na przewlekłe leczenie, wymagające stałego kontaktu z oddziałem szpitalnym. Procedura lecznicza wraz z transportem wymaga poświęcania dializoterapii od sześciu do ośmiu godzin dziennie przez prawie połowę dni w roku. Z oczywistych względów podjęcie tej formy terapii wymusza istotną zmianę stylu życia chorego i obniża jego jakość. Ponadto samo leczenie nerkozastępcze obciążone jest wieloma objawami somatycznymi, sprzyja rozwojowi depresji, objawów lękowych. Przewlekłe oddziaływanie wymienionych czynników, połączone z narastającym poczuciem choroby, utartą niezależności i poczuciem bezpieczeństwa, odciska trwałe piętno na psychice tej szcze-

gólnej grupy chorych [1]. Dlaczego niektórzy szybciej powracają do optymalnego stanu zdrowia od innych? Odpowiedzią na to pytanie może być poczucie koherencji (SOC) oraz otrzymywane wsparcie społeczne. Zmienne te mogą stanowić jedną z przyczyn niezadowolającej kontroli objawów chorobowych przewlekłej niewydolności nerek u chorych hemodializowanych. Antonovsky stwierdza, że osoby, które odznaczają się silnym SOC lepiej potrafią uruchomić swoje potencjalne zasoby odpornościowe, niż osoby cechujące się niskim poziomem tej zmiennej. Poczucie koherencji składa się z trzech komponentów: poczucia zrozumiałości – pozwalającego widzieć świat jako bardziej uporządkowany, jasny; poczucia zaradności – umożliwiającego radzenie sobie w sytuacjach trudnych oraz poczucia sensowności – wyrażającego wolę życia oraz przekonanie, że warto się angażować i kreować własne życie [2]. Osoby, które cechuje

silne SOC, same dobierają odpowiednią i najlepszą dla nich, ich zdaniem, metodę walki ze stresem, która będzie koncentrować się na problemie, natomiast ludzie o słabym SOC będą częściej uruchamiać mechanizmy obronne, które zniekształcają obiektywny i prawdziwy odbiór rzeczywistości, a także będą dążyć do unikania konfrontacji ze stresem [2,3]. W literaturze podkreśla się także związek istniejący między odpornością na stres a wsparciem społecznym, a co za tym idzie, wskazuje się na pozytywny, emocjonalny kontakt z innymi ludźmi, który pozwala cieszyć się dłuższym i szczęśliwszym życiem [4]. Celem badań było określenie poziomu SOC oraz zakresu i stopnia otrzymywanego wsparcia u osób hemodializowanych z powodu przewlekłej niewydolności nerek, jako wyznacznika ich optymalnego stanu zdrowia.

Materiał i metoda

Zaprezentowane badania stanowią wycinek realizacji szerszego projektu analizy jakości życia osób z rozpoznaniem przewlekłej niewydolności nerek (PNN), poddawanych zabiegom hemodializy. Badania przeprowadzono w okresie od czerwca 2007 do marca 2008 roku w Stacji Dializ w Katedrze i Klinice Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego w Bydgoszczy, za zgodą komisji bioetycznej Collegium Medicum w Bydgoszczy (KB/244/2007). Grupę badawczą stanowiło sześćdziesiąt siedem osób z rozpoznaniem PNN, poddanych hemodializoterapii. W przeprowadzonych badaniach wykorzystano kwestionariusz do badania poczucia koherencji (SOC-29) autorstwa Antonovsky'ego, skalę wsparcia społecznego Kmieciak-Baran. Do opisu zmiennych wykorzystano statystyki opisowe (średnia arytmetyczna, minimum, maksimum, odchylenie standardowe) oraz rozkłady zmiennych. Szacowania różnic dokonano na podstawie jednoczynnikowej analizy wariancji testu F Fishera. Badanie związków przeprowadzono za pomocą współczynnika korelacji liniowej Pearsona. Za istotne statystycznie przyjęto wartości testu spełniające warunek, że $p < 0,05$. Analizy wykonano za pomocą pakietu statystycznego STATISTIKA 6.0.

Wyniki badań

Na podstawie analizy danych demograficznych wynika, że średni wiek w badanej populacji wynosił 62,2 roku (najmłodsza osoba 37, najstarsza 87 lat). Badani pochodzili z grupy między 50. a 74. rokiem życia (mężczyźni – 59,7%, kobiety – ponad 40%). Najczęściej pozostawali w związku małżeńskim (60%), rozwiedzionych (ponad 10%), stosunkowo liczna była grupa osób stanu wolnego (26,8%). Pozostałe kategorie, takie jak związek partnerski czy też separacja dotyczyły tylko i wyłącznie pojedynczych osób, nie przekraczały łącznie 5%. Najwięcej było osób z wykształceniem średnim (ponad 40%); ponadto: z zawodowym – 32,8%, podstawowym – 25%, wyższym – 11,9%. Większość badanych (92,5%) nie podejmuje pracy, pięć osób pracuje zawodowo. Ponad 49% respondentów określa swoje warunki materialne jako dostateczne. Nikt nie ocenił ich jako bardzo złe (44,7% – dobre, 4,4% – bardzo dobre). Warunków mieszkaniowych żaden z badanych nie ocenił jako złe lub bardzo złe, natomiast większość 53,7% oceniła jako dobre. Największa liczba badanych mieszka ze współmałżonkiem (38,8%), z dziećmi (17,9%), ze współmałżonkiem i dzieć-

Tab. I. Statystyki opisowe poczucia koherencji (SOC) i jego składowych.

Table I. Descriptive statistics of the levels of SOC and its components.

Składowe SOC	N ważnych	Średnia	Minimum	Maksimum	Odchylenie Standard.
Zrozumienie	67	55,92	42	75	8,56
Zaradność	67	43,49	31	56	4,71
Sensowność	67	35,46	28	45	3,87
SOC globalne	67	134,88	102	160	10,44

Tab. II. Statystyki opisowe wsparcia społecznego.

Table II. Descriptive statistics of the social support.

Typ wsparcia	N ważnych	Średnia	Minimum	Maksimum	Odchylenie standard.
Wartościujące	67	18,11	14	23	2,15
Emocjonalne	67	17,97	11	24	3,28
Informacyjne	67	20,56	15	26	2,27
Instrumentalne	67	18,32	13	21	1,79

mi (16,4%). Jedna osoba poddawana jest dwóm hemodializom w tygodniu, natomiast większość badanych (98%) – trzem w ciągu tygodnia. W badanej populacji u 61% respondentów zabieg hemodializy trwa cztery godziny, natomiast u 5,9% – pięć godzin. Pozostała część osób miała hemodializy trwające po trzy godziny i trzydzieści minut oraz cztery godziny i trzydzieści minut. Odległość od stacji dializ wynosiła średnio ponad dziesięć kilometrów (najmniejsza 1 km, największa 60 km). Czas, który minął od postawienia diagnozy, to przeciętnie 6,65 roku (od roku do dwunastu lat). Średnia czasu, od kiedy została wprowadzona hemodializa, wynosi 4,4 roku (najczęściej pacjenci byli hemodializowani do dziesięciu lat).

Oceniono u badanych poziom SOC i opisano jego składowe (tab. I). Poziom poczucia koherencji kształtował się następująco: średnia poczucia zrozumiałości – 55,9 punktu (jest to przeciętny wynik w tej grupie), wartość minimalna – 42 punkty, wartość maksymalna – 72. Odchylenie standardowe równe 8,5 świadczy o bardzo dużym zróżnicowaniu badanych. Poczucie zaradności wynosi 43,4 punktu (najmniej 31 punktów, najwięcej 56). Odchylenie standardowe równe było 4,7, co oznaczało, że badani nie różnią się w sposób istotny poziomem zaradności. Średni wynik poczucia sensowności wynosił 35,4 punktu i był to najniższy wynik wśród wszystkich podskal (najmniej 28, najwięcej 45 pkt). Odchylenie standardowe równe 3,8 wskazywało na brak zróżnicowania respondentów w poziomie poczucia sensowności. Ogólne poczucie koherencji średnio wyniosło 134,8 punktu, przy czym minimalny wynik, jaki odnotowano, to 102 punkty (maksymalny – 160 pkt). Odchylenie standardowe wyniosło 10,4, w związku z czym ogólne poczucie koherencji nie różnicuje w sposób istotny badanych.

Wyróżnione w tabeli II typy wsparcia społecznego należą do typów uwzględnionych w kwestionariuszu Kmieciak-Baran, badającym wsparcie społeczne. Na podstawie analizy średnich można stwierdzić, iż najmniej wsparcia otrzymywali badani w zakresie wsparcia emocjonalnego (17,9), najwięcej informacyjnego (20,5 pkt). Ponadto otrzymywali niemalże tę samą ilość wsparcia wartościującego i instrumentalnego. Średnia wartość wsparcia wartościującego wynosiła 18,1 punktu, a odchylenie standardowe równe było 2,1, co oznaczało, że wsparcie wartościujące nie różnicowało w istotny sposób badanych. W związ-

ku z odchyleniem standardowym wsparcia emocjonalnego, które wynosiło 3,2, potwierdzono, iż badani w sposób istotny różnią się wsparciem emocjonalnym. Analizując wsparcie informacyjne (maks. 2,5, odchylenie standardowe równe 2,2 pkt.), można powiedzieć o istotnym zróżnicowaniu. Najniższy poziom zróżnicowania wsparcia występował we wsparciu instrumentalnym, gdzie średnia równa była 18,3, a odchylenie standardowe wynosiło 1,7.

Dalszej analizie poddano związek między poziomem SOC i jego składowymi a poziomem otrzymywanego wsparcia społecznego u osób z PNN poddanych dializoterapii (tab. III). Z analizy powyższych danych wynika, że wsparcie wartościujące związane było z poziomem zrozumiałości w taki sposób, że wyższy poziom tego wsparcia dostrzegały osoby, które posiadały wyższy poziom zrozumiałości. W tym przypadku stwierdzamy istnienie związku słabego istotnego statystycznie, zgodnego. Wsparcie emocjonalne wykazywało wyższe wartości w momencie, kiedy niższy był poziom zrozumienia. Zaistniały związek określa się jako słaby, przeciwny, ale istotny statystycznie. W przypadku pozostałych związków między ogólnym poczuciem koherencji i wsparciem społecznym nie ma istotnych statystycznie korelacji.

Z analizy danych demograficznych, które zostały obliczone w oparciu o jednoczynnikową analizę wariancji, wynikało, że płeć, wiek, stan cywilny, odległość od miejsca, gdzie odbywa się hemodializa nie były czynnikiem różnicującym poziom poczucia koherencji czy wsparcia społecznego. Wykształcenie różnicowało poziom zaradności ($p < 0,0117$) i wsparcie wartościujące ($p < 0,0451$). Na podstawie wyników badań można stwierdzić, że osoby z wykształceniem podstawowym posiadały najwyższy poziom zaradności (45,9). Zaraz po nich osoby z wykształceniem średnim (44,7), natomiast z wyższym miały najniższy poziom zaradności (40). Niemal takie samo wsparcie wartościujące otrzymywały osoby z wykształceniem podstawowym (17,1) jak i wyższym (17). Zdecydowanie wyższe wsparcie wartościujące postrzegały te osoby, które posiadały wykształcenie zawodowe (18) czy średnie (18,8). Podejmowanie pracy przez respondentów różnicowało w sposób istotny tylko poziom ogólny SOC ($p < 0,0125$), natomiast nie miało istotnego wpływu na wsparcie społeczne. Osoby, które nie podejmowały pracy zawodowej, miały jednocześnie zdecydowanie wyższy poziom ogólnego SOC (135,7) niż osoby aktywne zawodowo (123,8). Warunki materialne, mieszkaniowe, zamieszkiwanie z kimś, nie miało wpływu na różnicowanie ani poziomu poczucia koherencji czy poziomu wsparcia społecznego. Osobami bardziej zaradnymi ($p < 0,0061$) byli badani, u których przewlekła niewydolność nerek występowała jako główne schorzenie (44,6), również mieli oni wyższy wynik ogólnego SOC (136,8). Czas trwania choroby, czas od kiedy rozpoczęto dializoterapię, częstotliwość i czas trwania oraz środek transportu na zabieg nie różnicował istotnie poczucia koherencji czy wsparcia społecznego. Występowanie dolegliwości: nudności, wymiotów, uczucia osłabienia czy lęku w żaden sposób nie różnicowało istotnie poczucia koherencji ani jego składowych oraz wsparcia społecznego, natomiast przygnębienie okazało się czynnikiem różnicującym dla poziomu zrozumiałości ($p < 0,0103$). Osoby, które deklarowały występowanie tego objawu, jednocześnie miały zdecydowanie obniżony poziom poczucia zrozumiałości (39,7). W istotny sposób również nie różnicowało badanych rozdrażnienie. Natomiast do objawów różnicujących można

Tab. III. Związek pomiędzy poczuciem koherencji a wsparciem społecznym.

Table III. Relationship between the SOC level and social support.

	Wartościujące	Emocjonalne	Informacyjne	Instrumentalne
Zrozumienie	0,25	- 0,25	0,02	0,06
Zaradność	0,16	0,05	0,08	0,10
Sensowność	- 0,18	-0,06	0,13	0,13
SOC globalne	0,21	-0,20	0,10	0,15

* $p < 0,05$

było zaliczyć wzmożone pragnienie. Jeśli ono występowało, to osoby charakteryzowały się zdecydowanie niższym poziomem sensowności, ale jednocześnie doznawały one dużo większego wsparcia. Czynnikiem różnicującym poziom zrozumiałości ($p < 0,0173$) oraz ogólnego poczucia koherencji ($p < 0,0202$) było rozdrażnienie. Jeżeli ono nie występowało u badanych, wówczas cechował ich zdecydowanie wyższy poziom zrozumiałości (48,7). Jednocześnie były to osoby o zdecydowanie wyższym poziomie poczucia koherencji (135,8). Kolejnym istotnym objawem były bolesne kurcze mięśni nóg. Różnicowały one wsparcie wartościujące ($p < 0,0152$). Jeżeli ktośkolwiek z badanych ich doznawał, to jednocześnie deklarował, że doznaje większego wsparcia wartościującego (18,8). Świąd skóry różnicował istotnie poziom sensowności ($p < 0,0087$) oraz ogólny poziom poczucia koherencji ($p < 0,0364$) w taki sposób, że te osoby, które doznawały świądu skóry miały niższy poziom sensowności (33,8) i ogólnego poziomu poczucia koherencji (131,4). Czynnikiem różnicującym poziom zrozumiałości ($p < 0,0076$) oraz sensowności ($p < 0,0327$) była apatia. W powyższych badaniach wynika, że osoby, które nie doznawały uczucia apatii, miały wyższy poziom zrozumiałości (57,1), również wykazywały niższy poziom sensowności (37,7). Nudności okazały się czynnikiem różnicującym wsparcia instrumentalnego ($p < 0,0346$). Na podstawie analizy danych stwierdza się, że jeżeli badani doznawali nudności, to jednocześnie wykazywali niższe wsparcie instrumentalne. Wymioty różnicowały wsparcie emocjonalne ($p < 0,0157$). Osoby, które doznawały wymiotów, miały bardzo niski poziom wsparcia emocjonalnego (12,5). Zaparcia były czynnikiem różnicującym wsparcie instrumentalne ($p < 0,0051$). Jeżeli osoby doznawały zaparc, wówczas wykazywały wyższy poziom wsparcia instrumentalnego (19,5). Bóle kostne były czynnikiem różnicującym wsparcie wartościujące ($p < 0,0023$). Badani, którzy zgłaszali bóle kostne, mieli jednocześnie wyższy poziom wsparcia wartościującego – na poziomie (19,6). Nadciśnienie tętnicze różnicowało w sposób istotny wsparcie wartościujące ($p < 0,0315$) i emocjonalne ($p < 0,0001$). W przypadku, gdy u badanych występowało nadciśnienie tętnicze, doznawali oni więcej wsparcia wartościującego (18,9) i jednocześnie wsparcia emocjonalnego (20,1). Bóle w stawie biodrowym i obniżone ciśnienie tętnicze różnicowały wsparcie instrumentalne ($p < 0,0481$). Jeżeli badani doznawali bólów w stawie biodrowym czy obniżonego ciśnienia tętniczego krwi, deklarowali, że mają mało wsparcia instrumentalnego (18,4). Badanie zgodności tkankowej w żaden sposób nie różnicuje poziomu poczucia koherencji i jego składowych ani wsparcia. Zalecana dieta była czynnikiem różnicującym poziom zrozumiałości ($p < 0,0392$). Dieta ziemniaczana i ograniczenie spożycia płynów stanowiły czynnik różnicujący wsparcie instrumentalne ($p < 0,0045$). Osoby, które miały zleconą dietę ziemniaczaną

i ograniczenie spożycia płynów, otrzymywały zdecydowanie więcej wsparcia instrumentalnego (średnia 19,1). Odstępstwa od zalecanej diety okazały się czynnikiem różnicującym wsparcie instrumentalne ($p < 0,0074$), im wyższa wartość, tym więcej odstępstw. Spożywanie alkoholu było czynnikiem różnicującym wsparcie wartościujące ($p < 0,0221$) i informacyjne ($p < 0,0050$). W przypadku, kiedy badani nigdy nie spożywali alkoholu (17,6) lub rzadko (17,8), lub też często pili (17,8), doznawali niskiego poziomu wsparcia wartościującego, natomiast jeśli spożywali alkohol sporadycznie (19,8) wówczas doznawali wysokiego poziomu wsparcia. Osoby pijące sporadycznie otrzymywały mało wsparcia informacyjnego (19,4), natomiast osoby, które często piją (23,3), otrzymują najwyższy poziom wsparcia informacyjnego w stosunku do pozostałych grup. Palenie tytoniu było czynnikiem różnicującym poziom zrozumiałości ($p < 0,0110$) i wsparcie instrumentalne ($p < 0,0365$). Osoby, które często paliły, wykazywały przeciętny poziom zrozumiałości (60,8), natomiast palące rzadko, miały najwyższy poziom zrozumiałości (65), nawet wyższy niż te osoby, które nie palą w ogóle (54,5). Osoby palące sporadycznie miały również najniższy poziom wsparcia instrumentalnego (16). W pozostałych grupach wsparcie to było bardzo zbliżone, dlatego nie można powiedzieć, żeby czymkolwiek badani się różnili (18,3-19,1). Narkotyki różnicowały jedynie wsparcie informacyjne ($p < 0,0229$) i to w taki sposób, że osoba, której zdarzało się często zażywać narkotyki, miała zdecydowanie niższy poziom wsparcia informacyjnego (17). W badanej populacji wybrane formy spędzania wolnego czasu (gotowanie, majsterkowanie, wędkowanie, haftowanie, chodzenie na zakupy, spacerowanie, pływanie, gra w szachy, zabawy z wnukami) różnicowało wsparcie wartościujące ($p < 0,0343$). Osoby, które spędzały swój czas wolny przez uprawianie jednej z wyżej wymienionych metod, miały zdecydowanie wyższy poziom wsparcia wartościującego (19,6).

Dyskusja

Badania zostały przeprowadzone na populacji sześćdziesięciu siedmiu osób hemodializowanych z powodu przewlekłej niewydolności nerek. Poddano ocenie wiek, płeć, stan cywilny, wykształcenie, zamieszkanie, warunki materialne i mieszkaniowe, odległość od miejsca hemodializy, częstotliwość zabiegu i czas jego trwania, kiedy zdiagnozowano przewlekłą niewydolność nerek, dolegliwości i objawy towarzyszące chorobie, a także zalecenia z nią związane. Szczególną uwagę zwrócono na poziom poczucia koherencji i stopień otrzymywanego wsparcia społecznego przez badanych respondentów. Z analizy materiału badawczego wynika, że poziom poczucia koherencji nie różnicuje w istotny sposób chorych z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych hemodializą. Wykazano natomiast zróżnicowanie badanych ze względu na poziom zrozumiałości. Ogólne poczucie orientacji życiowej badanej populacji wyniosło 134,8. Uzyskany wynik wchodzi tym samym w zakres wartości normatywnych uzyskiwanych przez Antonovsky'ego (130-160). Uzyskany zatem w badaniach poziom poczucia koherencji powinien być zadowolający, ponieważ oznacza, że chorzy hemodializowani z powodu przewlekłej niewydolności nerek zaadaptowali się do istniejącej sytuacji i doskonale radzą sobie z problemami. Niepokój może wzbudzać natomiast poziom poszczególnych składowych poczucia koherencji w badanej

grupie. Z badań wynika, że poziom poczucia zrozumiałości wyniósł średnio 55,9, poziom zaradności 43,4, a poziom sensowności tylko 35,4. Według Antonovsky'ego poziom sensowności odgrywa najważniejszą rolę. Przemawia za tym fakt, iż człowiek przy dobrej orientacji z dostępnością zasobów, ale brakiem motywacji do podejmowania działań i radzenia sobie, może spodziewać się spadku SOC [1]. W związku z obniżonym poziomem poczucia sensowności u chorych hemodializowanych zaleca się monitorowanie tej zmiennej w badanej populacji. Twórca teorii salutogenetycznej Aaron Antonovsky przestrzega przed nieprawidłową interpretacją silnego SOC. Autor zwraca uwagę na możliwość istnienia tak zwanego fałszywego silnego poczucia koherencji, mającego charakter podskórny. Sytuacja taka może mieć miejsce w przypadku, gdy osoba twierdzi, że wszystko jest zrozumiałe, a zaistniałe problemy łatwo się rozwiąże. Postawa taka budzi niepokój, ponieważ uzyskany wysoki poziom koherencji nie jest prawdziwy. Silne poczucie poziomu koherencji przy jednoczesnym deficycie odnalezienia człowieka w rzeczywistości może być przejawem nieprzystosowania [4].

Badania dowiodły zróżnicowanie chorych hemodializowanych z powodu przewlekłej niewydolności nerek ze względu na otrzymywane wsparcie emocjonalne. Wykazano, że najmniej wsparcia otrzymują badani w zakresie wsparcia emocjonalnego, najwięcej respondenci otrzymują wsparcia informacyjnego. Sapiłak w swoich badaniach wykazał, że wsparcie społeczne nie różnicuje w istotny sposób pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie. Największą istotnie statystycznie różnicę odnotowano w stosunku do pomiaru wsparcia emocjonalnego i wartościującego. Powyższe wyniki znalazły częściowe potwierdzenie w przeprowadzonych badaniach. Badacz stwierdza ponadto, że pacjenci hemodializowani postrzegają otrzymywane wsparcie emocjonalne na poziomie wyższym, a wsparcie wartościujące na poziomie istotnie niższym od grupy kontrolnej [5]. Powyższa teza nie znalazła potwierdzenia w badaniach. Przyczyną różnic w uzyskanych wynikach może być stosunkowo mała liczba pacjentów (67) w stosunku do liczby przebadanych przez Sapiłaka (418 chorych). Łuczyńska, Gorchans i in. zwracają szczególną uwagę na fakt wsparcia emocjonalnego udzielanego przez pielęgniarki. Podkreślają, że wsparcie emocjonalne przede wszystkim polega na nawiązaniu właściwego kontaktu z pacjentem, łagodzeniu jego napięć związanych z chorobą, zapewnieniu poczucia bezpieczeństwa, a także mobilizowaniu sił obronnych pacjenta [6]. W przeprowadzonych badaniach wykazano deficyt wyżej wymienionego wsparcia emocjonalnego w populacji chorych z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych hemodializami. Czy w związku z tym można sugerować, że nie zawsze spełniane są założenia holistycznej opieki nad pacjentem w badanej grupie? Analiza danych potwierdziła istnienie związków między wsparciem wartościującym i poziomem zrozumiałości oraz wsparciem emocjonalnym i poziomem zrozumiałości. Badania wykazały, że osoby z wyższym poziomem zrozumiałości dostrzegały wyższy poziom wsparcia wartościującego natomiast wyższe wsparcie emocjonalne spostrzegane było przez osoby z niższym poziomem zrozumiałości. W piśmiennictwie polskim brakuje danych dotyczących związku między poczuciem koherencji a wsparciem społecznym u osób z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych hemodializami.

Badania wykazały istnienie czynników różnicujących poziom koherencji i otrzymywanego wsparcia społecznego między

innymi w stosowaniu używek, stosowania diety czy też jej typu, występowanie określonych objawów chorobowych i dolegliwości związanych z przewlekłą niewydolnością nerek. Czynnikiem mającym wpływ na podwyższenie wsparcia społecznego była forma spędzania wolnego czasu. Spośród cech socjodemograficznych jedynie praca i przewlekła niewydolność nerek (jako głównego schorzenia) istotnie wpływała na ogólny poziom poczucia koherencji. Wykształcenie z kolei różnicowało poziom zaradności oraz wsparcie społeczne. Występowanie określonych objawów chorobowych, jak i dolegliwości związanych z przewlekłą niewydolnością nerek, miało znaczenie dla poziomu poczucia koherencji i wsparcia społecznego.

Zawadzka wykazała, że poczucie koherencji pozostawało niezależne od wieku chorych i czasu dializowania [3]. Wnioski te znalazły potwierdzenie w niniejszych badaniach. Zaistniał związek poczucia zrozumiałości z nasileniem objawów. Pacjenci, u których występowała apatia i rozdrażnienie, charakteryzowali się niższym poczuciem zrozumiałości. Podobnie wyniki uzyskała Kozaka badając chorych na raka jajnika. Autorka wykazała, że wyższe poczucie zrozumiałości współwystępowało z mniejszym nasileniem objawów somatycznych [7]. Kurowska w swoim artykule podkreśla znaczenie poczucia koherencji jako właściwości człowieka, mającej wpływ na pojawienie się choroby i jej przebieg. Jednocześnie zwraca uwagę, że jest to cecha, którą każdy z nas posiada, a która poddaje się modyfikacji. Pacjent w obliczu choroby powinien być w pełni świadomy i odpowiedzialny za przebieg choroby i proces leczenia. Autorka informuje, że poczucie koherencji powinno stanowić bazę nowoczesnej psychoedukacji. W jej wyniku chory zyskuje świadomość, a od jego aktywnej postawy zależy w dużym stopniu rezultat terapii i przez to uzyskuje możliwość wpływania na jakość przyszłego życia [8].

Uzyskane wyniki badań ukazują potrzebę stosowania różnych technik motywacyjnych, mających na celu podwyższenie poziomu sensowności, a tym samym globalnego poczucia koherencji w populacji osób z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych hemodializami. Choroba przewlekła może przyczyniać się do powstawania lęku, niepokoju czy depresji. Dlatego też tak istotne znaczenie ma okazywanie wsparcia emocjonalnego, które pozwoli choremu na zaadaptowanie się do nowej sytuacji, a w niektórych przypadkach nawet i odnalezienie sensu życia. Badania dotyczące związku między poczuciem koherencji i wsparciem społecznym a różnymi czynnikami mogącymi je moderować są prowadzone w Polsce od niedawna. Zasadne jest kontynuowanie prac badawczych w tym obszarze, które objęłyby różne i liczniejsze grupy badanych, co umożliwiłoby zobiektywizowanie i uogólnienie wniosków.

Wnioski

1. Ogólne poczucie koherencji w badanej populacji (134,8) mieści się w zakresie średnich wartości normatywnych uzyskiwanych przez Antonovsky'ego (130-160). Najmniej wsparcia otrzymują badani w zakresie wsparcia emocjonalnego, największej informacyjnego.

2. Określenie poziomu SOC i zakresów otrzymywanego wsparcia może posłużyć jako wykładnik w prognozowaniu opieki nad pacjentem na różnych etapach choroby przewlekłej.

3. Istnieje potrzeba podjęcia działań ze strony zespołu terapeutycznego o charakterze wspierająco-edukacyjnym dostosowa-

wanych do poziomu i sytuacji życiowej chorych. Interwencja ta powinna przyczynić się do podwyższenia SOC i pozytywnie wpłynąć na zadowolenie z otrzymywanego wsparcia społecznego, tak aby chory przesunął się bliżej bieguny zdrowia.

Piśmiennictwo / References

1. Antonovsky A: *Rozwikłanie tajemnicy zdrowia*. Wydawnictwo Fundacji Instytutu Psychiatrii i Neurologii, Warszawa 1995, 33, 42.
2. Łuszczyńska-Cielak A: *Czym jest dla psychologa poczucie koherencji?* Promocja Zdrowia. Nauki Społeczne i Medycyna. 2001, VIII (20), 56-68.
3. Zawadzka B: *Wpływ poczucia koherencji na adaptację do leczenia hemodializami*. Nefrol Dial Pol 2000, 4, 50-53.
4. Gruszczyńska E, Worsztynowicz A: *Koncepcja salutogenezy i poczucia koherencji Aarona Antonovsky'ego*. Promocja Zdrowia. Nauki Społeczne i Medycyna 1999, VI (17), 93-105.
5. Sapilak BJ, Melon M, Hans-Wytrychowska A i in: *Skala wsparcia społecznego – możliwości wykorzystania na stacji dializ*. Family Medicine & Primary Care Review 2006, 8, 3, 753-755.
6. Łuszczyńska V, Gorchans E, Berezowska E, Wysiecki P: *Oczekiwania pacjentów na informację wobec personelu pielęgniarskiego*. Zdrow Publ 2003, 113, 3/4, 259.
7. Kozaka J: *Jakość życia a poczucie koherencji kobiet chorych na raka jajnika*. Psychoonkologia 2002, 6, 1, 13-19.
8. Kurowska K: *Rola poczucia koherencji i zachowań zdrowotnych przewlekłe chorych*. Zdrow Publ 2005, 115 (3), 385-390.

Adres do korespondencji / Correspondence

Krystyna Kurowska
Zakład Pedagogiki i Dydaktyki Pielęgniarskiej
ul. Techników 3
85-801 Bydgoszcz
tel. (052) 585 21 94
krystyna_kurowska@op.pl

Rzadki przypadek guza gruczołu krokowego o niepewnym potencjale złośliwości – STUMP (Stromal Tumor of Uncertain Malignant Potential)

The rare case of prostatic stromal tumor of uncertain malignant potential (STUMP)

Andrzej Wrona¹, Paweł Płaza², Kamil Muc², Krzysztof Bar²

¹Oddział Urologii Szpitala w Mielcu

²Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Słowa kluczowe/key words

stercz ▶ STUMP ▶ guz stercza ▶ radykalna prostatektomia
prostate ▶ STUMP ▶ prostate tumor ▶ radical prostatectomy

Streszczenie

Przedstawiono rzadki przypadek pacjenta z guzem przestrzeni zaotrzewnowej, wychodzącym ze stercza: postępowanie diagnostyczne oraz sposób leczenia w związku ze stwierdzoną w badaniu komputerowym jamy brzusznej wznową guza zlokalizowanego w miednicy mniejszej. Chorego poddano operacji radykalnej załonowej prostatektomii, usuwając zmianę w całości. W badaniu histopatologicznym stwierdzono rzadki guz stercza o niepewnym potencjale złośliwości (STUMP), należący do zmian wywodzących się z wyspecjalizowanych komórek zrębu gruczołu krokowego. Leczenie chorych na nowotwory STUMP jest dużym wyzwaniem dla lekarzy wielu specjalizacji, w tym dla urologów, chirurgów, radiologów i patomorfologów, a prowadzenie dalszych badań w celu stworzenia wytycznych leczenia tej jednostki chorobowej jest uzasadnione.

Summary

We present the rare case of the patient with retroperitoneal tumor arising from the prostate gland. We describe our diagnostic strategy and the therapeutic management for the recurrence of a tumor presented in pelvis 3 months after the surgery. The patient underwent the open retroperic radical prostatectomy, during which the tumor was totally removed. In histopathological examination the extremely rare Stromal Tumor of Uncertain Malignant Potential (STUMP), a lesion arising from specialized cells of prostatic stroma was described. The treatment of STUMP constitutes a challenge for physicians specializing in various fields including urologists, surgeons, radiologists and patomorphologists. Further research and creating the guidelines for treatment of this disease are needed.

Wprowadzenie

Guzy wywodzące się z wyspecjalizowanych komórek zrębu gruczołu krokowego należą do wyjątkowo rzadkich. Nowotwory te można podzielić na złośliwe (PSS – Prostatic Stromal Sarcoma) oraz o niepewnym potencjale złośliwości (STUMP – Stromal Tumors of Uncertain Malignant Potential) w zależności od obecności w badanym materiale figur podziału mitotycznego, ognisk martwicy, od stopnia przerostu zrębu stercza oraz liczby komórek zrębu. Obecnie uważa się, że guzy zaliczane do grupy STUMP cechuje łagodny przebieg choroby, jakkolwiek możliwe są relatywnie częste wznowy miejscowe oraz progresja do nowotworu złośliwego [2]. W niniejszej pracy przedstawiono rzadki przypadek pacjenta z rozpoznaniem STUMP.

Opis przypadku

Pacjent B.S. lat 50, został przyjęty 19. 09. 2007 roku na Oddział Urologiczny w Mielcu w celu wykonania badań

diagnostycznych i leczenia z powodu wznowy guza przestrzeni zaotrzewnowej, wychodzącego ze stercza.

Pacjent przebył trzy miesiące wcześniej zabieg laparotomii w 5. Wojskowym Szpitalu Klinicznym w Krakowie. Powodem podjęcia decyzji o operacji było stwierdzenie w badaniach obrazowych obecności guza przestrzeni zaotrzewnowej [1]. Badanie tomografii komputerowej nr 1171 30.04.2007 r. w podbrzuszu uwidoczniło torbielowato-litą zmianę ogniskową wielkości 333 x 219 x 154 mm z obecnością zwapnień, wychodzącą z przestrzeni zaotrzewnowej, przemieszczającą dogłównie pętlę jelita cienkiego, odbytnicę na stronę lewą, a uciśnięty pęcherz moczowy ku przodowi i na prawo (ryc. 1).

Pacjent był operowany w dniu 4. 06. 2007 r. Wykonano laparotomię, usuwając guz wraz z tylną ścianą pęcherza moczowego (ryc. 2).

Opis zabiegu: po stronie lewej widoczna esica modelująca się na guzie z przyrośniętą do jego powierzchni kreską jelita. Górna część guza oraz jego szypuła przylegała do dużych naczyń oraz obustronnie do naczyń biodrowych. Podstawa

guza wychodząca z miednicy obejmowała pęcherz moczowy, oba moczowody i odbytnicę. Wypreparowano moczowody, szypułę guza i odcięto wraz z tylną ścianą pęcherza wrośniętą w guz, stanowiącą jego przednią ścianę. Poproszony w trakcie operacji na konsultację urolog zeszyt pęcherz i zdrenował miednicę małą.

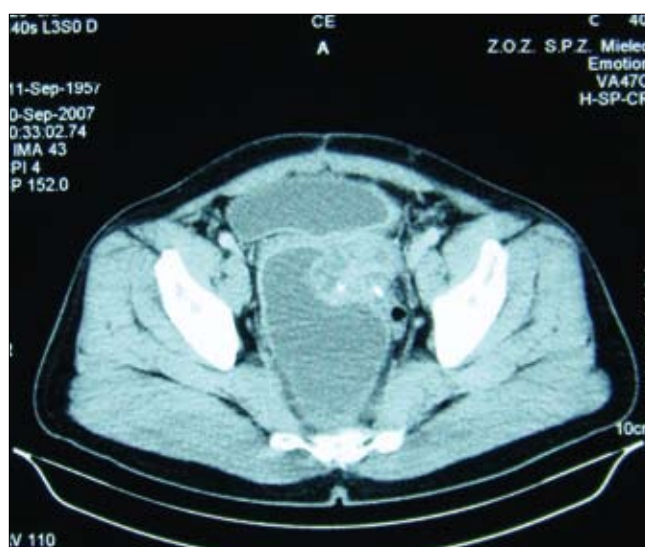
Uzyskany materiał tkankowy poddano badaniu patomorfologicznemu, a składał się on z licznych torbieli wypełnionych gęstą śluzową treścią. Torbiele wyścielał nabłonek walcowaty, bez cech atypii, bądź spłaszczony nabłonek gruczolowy, który immunohistochemicznie wykazywał ekspresję PSA. Podścielisko guza stanowiła bogatokomórkowa tkanka łączna, złożona z atypowych, wrzecionowatych komórek bez figur podziału mitotycznego i martwicy. Dodatnia reakcja immunohistochemiczna na obecność aktywny przemawiała przeciwko mięsakowi podścieliskowemu stercza. Przypadek zaliczono do grupy Stromal Tumor of Uncertain Malignant Potential (STUMP). W dniu 03.07.2007 r. wykonano cystografię mikcyjną i po stwierdzeniu szczelności pęcherza usunięto cewnik Foleya.

W dniu 07.08.2007 r. przeprowadzono kontrolną tomografię komputerową jamy brzusznej. Uwidoczniono nieregularną zmianę naciekową, obejmującą pętlę jelitowe w miednicy mniejszej wielkości 152 x 91 mm. Ku górze naciek dochodzący do poziomu rozwidlenia aorty, do przodu przemieszcza pęcherz moczowy, bocznie na stronę lewą przemieszcza odbytnicę. Ku tyłowi zmiany opierają się o kość krzyżową bez cech zniszczenia, kości bocznie przylegają do naczyń biodrowych.

Pacjent został przyjęty do leczenia na Oddziale Urologicznym w Mielcu. Przy przyjęciu stan ogólny pacjenta był dobry. Badanie palcem przez odbyt wykazało stercz mały, z badalnymi elastycznymi masami poza ścianą przednio-boczną prawą odbytnicy. W wykonanych badaniach obrazowych (TK jamy brzusznej i miednicy mniejszej oraz przezodbytnicza ultrasonografia – TRUS) stwierdzono obecność w miednicy mniejszej zmiany torbielowato-litej o wymiarach 90 x 140 x 120 mm, obejmującej pęcherzyki nasienne i naciekającej tylną ścianę pęcherza moczowego na długości 2 cm. Nie uwidoczniono powiększonych węzłów chłonnych jamy brzusznej oraz przestrzeni zaotrzewnowej. W wykonanej urografii nie stwierdzono cech zaburzeń w spływie moczu cieniującego do pęcherza, a obrysy jego były gładkie.

Pacjentowi zaproponowano operację prostatektomii radykalnej załonowej, którą wykonano w dniu 26.09.2007 roku.

W trakcie operacji usunięto gruczoł krokowy z dużym, torbielowato-litym guzem zlokalizowanym zapęcherzowo, zawierającym gęstą treść śluzową w mnogich zmianach torbielowatych. Nie uwidoczniono prawidłowych struktur anatomicznych stercza. Z uwagi na duże zmiany anatomiczne i niemożność lokalizacji ujść moczowodowych, postanowiono założyć do nich cewnik podwójnie zagięty (D-J), uzyskując dostęp do moczowodów na wysokości ich skrzyżowania z naczyniami biodrowymi. Pęcherz z cewką moczową zespolono w sposób typowy, za pomocą pięciu szwów na cewniku silikonowym. W trakcie preparowania doszło do niewielkiego uszkodzenia odbytnicy, które zaopatrzone trzema warstwami szwów. Pozostawiono drenaż jamy otrzewnowej i przestrzeni zaotrzewnowej. Zabieg operacyjny trwał około trzech godzin. Po operacji pacjent przez dwie doby pozostawał na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii. Krążeniowo i oddechowo stabilny. Uzupełniono morfologię przetacza-



Ryc. 1. Torbielowato-lity guz przestrzeni zaotrzewnowej o wymiarach 333 x 219 x 154 mm z obecnością zwapnień.

Fig. 1. 333 x 219 x 154 polycystic-solid retroperitoneal tumor with calcifications.



Ryc. 2. Preparat pooperacyjny zawierający gruczoł krokowy z litym guzem oraz licznymi torbielami wypełnionymi gęstą śluzową treścią.

Fig. 2. Prostate specimens with polycystic-solid tumor filled with dense mucus.

jąc 5 jednostek koncentratu krwinek czerwonych. Przebieg pooperacyjny niepowikłany. Przeciekanie surowiczo-chłonnej treści wysiękowej z drenu pozaotrzewnowego w przestrzeni zaotrzewnowej utrzymywało się przez szesnaście dni. Rana zagojona przez rychłozrost. Pacjent wypisany został z cewnikiem Foleya, który usunięto ambulatoryjnie po dziesięciu dniach od wypisania ze szpitala (30 dni po zabiegu) z jednoczesnym usunięciem cewników d-j. Obecnie pacjent czuje się dobrze. Kontynencja moczu prawidłowa. W badaniu USG brak cech wznowy.

Wynik badania patomorfologicznego identyczny jak wcześniej: HP nr 155994-156005; widoczny rozrost włóknistego podścieliska z licznymi wrzecionowatymi komórkami bez cech podziału i bez martwicy. Ściany przestrzeni torbielowatej wystlane nabłonkiem walcowatym jedno- i dwurzędowym bez cech atypii. Rozpoznanie: Prostatic Stromal Proliferation of Uncertain Malignant Potential (STUMP).

Z dokumentacji posiadanej przez chorego, dotyczącej leczenia na Oddziale Urologicznym w Tarnowie w 1992 roku, wynika, że rozpoznano krwiak miednicy mniejszej i leczonego pacjenta

drogą z odbytniczego drenażu. Istnieje podejrzenie, że mogły to być pierwsze symptomy schorzenia.

Dyskusja

Guzy STUMP są bardzo rzadko występującymi zmianami rozrostowymi gruczołu krokowego. Liczba opisanych przypadków w światowym piśmiennictwie nie przekracza kilkudziesięciu. Najczęściej wykrywane są u mężczyzn po pięćdziesiątym roku życia, ze szczytem zachorowalności w szóstej i siódmej dekadzie życia [2]. Do głównych objawów choroby należą zatrzymanie moczu, krwiomocz oraz objawy dyzuryczne [2,3,4]. W badaniu DRE wyczuwalny jest prawidłowej wielkości lub też powiększony gruczoł krokowy, którego spistość jest zmniejszona, a struktura bardzo często gąbczasta. Wartość stężenia PSA przeważnie jest prawidłowa, choć w części przypadków może być nieco podwyższona [4].

Nowotwory STUMP występują najczęściej jako biało-jasno-brązowe guzy o litej lub lito-torbielowatej budowie z gładkościami torbielami, zawierającymi krwistą, śluzową lub przejrzystą wydzielinę [2,4]. Rozwijają się najczęściej z tylnej powierzchni stercza i rozrastają w kierunku pęcherzyków nasiennych oraz nasieniowodów. W dostępnym piśmiennictwie rozmiary guzów wahały się od zmian mikroskopowych (wykrywanych zazwyczaj przypadkowo) do zmian o średnicy sięgającej do 58 cm [2,3]. W przypadku tych ostatnich następował ucisk na sąsiadujące struktury, takie jak pęcherz moczowy i odbytnica. Chociaż STUMP zaliczane są do nowotworów o łagodnym przebiegu, niepowodujących przerzutów odległych, obecność wznowy miejscowej stwierdza się łącznie u 46% operowanych chorych [3,5,6]. Należy również podkreślić, iż w niewielkiej liczbie przypadków istnieje możliwość przekształcenia się zmiany STUMP w nowotwór wywodzący się z podścieliska stercza (PSS) o złośliwym charakterze [2,3].

Ocena histopatologiczna opiera się na obecności figur podziału mitotycznego i ognisk martwicy, stopnia przerostu zrębu stercza oraz liczby komórek zrębu w badanym materiale. Wyróżniono cztery typy zmian STUMP [2]:

1. Zawierające bogatokomórkowy zrąb z rozproszonymi atypowymi komórkami oraz łagodnymi strukturami gruczołowymi stercza (*hypercellular stroma with scattered cytologically atypical cells associated with benign glands*).

2. Zawierające bogatokomórkowy zrąb z komórkami o niewielkiej atypii oraz łagodnymi strukturami gruczołowymi stercza (*hypercellular stroma with minimal cytological atypia associated with benign glands*).

3. Zawierające bogatokomórkowy zrąb z obecnymi lub nieobecnymi atypowymi komórkami oraz łagodnymi strukturami stercza rozrastającymi się w „liściopodobnym” układzie, przypominającym guzy liściaste gruczołu piersiowego (*hypercellular stroma with or without cytologically atypical cells, associated with benign glands in a „leaflike” growth pattern that resembled phyllodes tumors of the mammary gland*).

4. Zawierające bogatokomórkowy zrąb bez obecności atypowych komórek i bez obecności struktur gruczołowych (*hypercellular stroma without cytologically atypical stromal cells and without glands*).

Pierwszy typ występuje najczęściej i rozpoznany jest w ponad połowie wykrytych STUMP, podczas gdy pozostałe typy występują z różną częstotliwością. W niewielkiej liczbie przypadków

rozpoznać można jednocześnie kilka typów powyższych zmian. W badaniach immunohistochemicznych nowotwory STUMP, podobnie jak PSS, wykazują aktywność CD34, co pozwala je odróżnić od innych nowotworów mezenchymalnych, takich jak *rhabdomyosarcoma* czy *leiomyosarcoma*. Stwierdza się również dodatnią reakcję z receptorami progesteronowymi ze względu na ich pochodzenie z hormonalnie czynnego zrębu stercza. W przeciwieństwie do PSS guzy STUMP wykazują aktywność desminy, aktywność mięśni gładkich oraz HHF-35, co umożliwia różnicowanie tych nowotworów [2,3].

Leczenie chorych z nowotworami STUMP stanowi duże wyzwanie w pracy urologów. Z powodu wyjątkowo rzadkiego występowania tych guzów nie ma jednoznacznych wytycznych dotyczących leczenia. W przypadku małych zmian przezcewkowa elektroresekcja wydaje się leczeniem wystarczającym, jednak późniejsze miejscowe wznowy odnotowywane są w znaczącej liczbie przypadków, sięgają od 50% do nawet 100% operowanych chorych [3]. Całkowita resekcja guza na drodze radykalnej prostatektomii daje znacznie lepsze wyniki odległe, jednak również nie gwarantuje pełnego wyleczenia [3,6]. Stosunkowo duże ryzyko wznowy, jak również możliwość przekształcenia się w PSS, powodują konieczność odbywania przez pacjentów regularnych wizyt kontrolnych oraz okresowego wykonywania badań obrazowych, niezależnie od rodzaju przebytej operacji.

Podsumowując, dalsze badania nad nowotworami STUMP, ustalenie zależności między oceną histopatologiczną a przebiegiem klinicznym oraz stworzenie wytycznych w leczeniu tej choroby wydają się konieczne.

Piśmiennictwo / References

1. Janusz Sowier, Jacek Karon, Zbigniew Kwias: *Guz przestrzeni zaotrzewnowej*. Urol Pol 1987, 4, 332-335.
2. Gaudin PB, Rosai J, Epstein JI: *Sarcomas and related proliferative lesions of specialized prostatic stroma: a clinicopathologic study of 22 cases*. Am J Surg Pathol 1998, 22, 148-162.
3. Bostwick DG, Hossain D, Qian J et al: *Phyllodes Tumor of the prostate: long-term followup study of 23 cases*. J Urol 2004, 172, 894-899.
4. Herawi M, Epstein JI: *Specialized stromal tumors of the prostate: a clinicopathologic study of 50 cases*. Am J Surg Pathol 2006, 30, 694-704.
5. Hansel DE, Herawi M, Montgomery E, Epstein JI: *Spindle cell lesions of the adult prostate*. Mod Pathol 2007, 20, 148-158.
6. Klausner AP, Unger P, Fine EM: *Recurrent prostatic stromal proliferation of uncertain malignant potential: a therapeutic challenge*. J Urol 2002, 168, 1493-1494.

Adres do korespondencji / Correspondence

Paweł Płaza
Klinika Urologii
20-954 Lublin
ul. Jaczewskiego 8
tel. (081) 724 47 94
kl.urol.lublin@interia.pl

Rzadki przypadek samoistnego pęknięcia obu nerek w przebiegu zwłóknienia pozaotrzewnowego (choroby Ormonda)

Rare case of both kidneys spontaneous rupture in patient with retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease)

Radosław Starownik¹, Krzysztof Bar¹, Anna Bednarek-Skublewska², Waldemar Białek¹, Jacek Kiś¹, Dariusz Borowiec¹, Waldemar Lasota¹

¹Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Katedra i Klinika Nefrologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Słowa kluczowe/key words

nerka ► zwłóknienie pozaotrzewnowe
kidney ► retroperitoneal fibrosis

Streszczenie

Zwłóknienie pozaotrzewnowe (choroba Ormonda) jest schorzeniem polegającym na występowaniu tkanki włóknisto-zapalnej, która zazwyczaj obejmuje okolicę aorty brzusznej, tętnic biodrowych i dodatkowo może zajmować struktury sąsiadujące, np. moczowody. Ucisk moczowodów klinicznie manifestuje się jako wtórne wodonercze, odmiedniczkowe zapalenie nerek lub dolegliwości bólowe okolicy lędźwiowej i jamy brzusznej. Przedstawiono przypadek pacjentki, u której doszło do samoistnego pęknięcia obu nerek w przebiegu choroby Ormonda.

Summary

Retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease, RPF) is relatively unusual condition characterized by widespread fibrosis, usually occurring in the retroperitoneum. RPF is composed of proliferating fibrous tissue dissecting through adipose tissue the abdominal aorta and branches of common iliac vessels artery region. This fibrotic tissue usually involves the ureters causing their compression with secondary hydronephrosis.

We introduce case of both kidneys spontaneous rupture in patient with Ormond's disease.

Wprowadzenie

Zwłóknienie pozaotrzewnowe (RPF – retroperitoneal fibrosis, choroba Ormonda) jest schorzeniem polegającym na występowaniu tkanki włóknisto-zapalnej, która zazwyczaj obejmuje okolicę aorty brzusznej, tętnic biodrowych, dodatkowo może zajmować struktury sąsiadujące, np. moczowody. Zwłóknienie pozaotrzewnowe jest najczęściej pochodzenia idiopatycznego, ale może również występować wtórnie po długotrwałym zażywaniu niektórych leków, procesów rozrostowych, zakażeniu oraz po przebytych zabiegach operacyjnych [1].

Ucisk moczowodów klinicznie może manifestować się jako wtórne wodonercze, odmiedniczkowe zapalenie nerek lub dolegliwości bólowe okolicy lędźwiowej i jamy brzusznej.

Przedstawiono przypadek pacjentki, u której doszło do samoistnego pęknięcia obu nerek w przebiegu choroby Ormonda.

Opis przypadku

Chora E.O. lat 50, zgłosiła się w marcu 2005 roku do szpitala rejonowego z powodu dolegliwości bólowych o charakterze

kolki w okolicy lędźwiowej prawej. W izbie przyjęć wykonano badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, na podstawie którego stwierdzono poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego oraz cechy krwiaka podtorebkowego i mięszu nerki po tej stronie. Nagłe pogorszenie stanu zdrowia nie było poprzedzone urazem, nadmiernym wysiłkiem czy też zakażeniem układu moczowego. W badaniach biochemicznych stwierdzono spadek wartości hemoglobiny do 10,7 g%, stężenie mocznika i kreatyniny pozostawało w normie (odpowiednio 19 mg% i 1,41 mg%). Chora nie zgłaszała trudności związanych z oddawaniem moczu, jak również nie zauważyła zmniejszenia diurezy dobowej. Pacjentkę hospitalizowano, wykonano urografię, w której stwierdzono całkowity brak wydzielania kontrastu przez nerkę prawą. Chora została zakwalifikowana w trybie pilnym do zabiegu operacyjnego, podczas którego stwierdzono pęknięcie nerki i rozległy krwiak okołonerkowy. Wykonano nefrektomię po stronie prawej. Przebieg pooperalny był bez powikłań, pacjentka w stanie ogólnym dobrym została wypisana do domu. W posiadanej dokumentacji brak było informacji dotyczącej stanu nerki, jak również uzasadnienia decyzji leczenia radykalnego. Badaniem patomorfologicznym



Ryc. 1. Poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego nerki lewej (12.2005 r.).

Fig. 1. Dilated pelvicaliceal system of the left kidney (12.2005).



Ryc. 2. Krwiak okołonerkowy po stronie lewej (12.2005 r.).

Fig. 2. Perirenal hematoma on the left side (12.2005 r.).

wykazano pęknięcie nerki i krwiak obejmujący nerkę oraz jej torebkę tłuszczową (badanie nr 3977/05). Chora podczas badań kontrolnych w ambulatorium, które przeprowadzono miesiąc po zabiegu operacyjnym, nie zgłaszała dolegliwości ze strony układu moczowego.

W grudniu 2005 roku chora zgłosiła się do izby przyjęć tego samego szpitala rejonowego z powodu podobnych dolegliwości bólowych, zlokalizowanych tym razem w lewej okolicy lędźwiowej. Badanie ultrasonograficzne wykazało poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego oraz obecność krwiaka podtorebkowego nerki lewej. Dodatkowo badaniami laboratoryjnymi stwierdzono prawidłową wartość hemoglobiny równą 11,3 g%, natomiast stężenie mocznika i kreatyniny było podwyższone (odpowiednio 48 mg% i 2,8 mg%). Pacjentkę skierowano na badanie tomograficzne (TK) jamy brzusznej, a po nim chorą przeniesiono do Kliniki Urologii UM w Lublinie w celu dalszego leczenia. Badanie TK jamy brzusznej wykazało poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego i moczowodu do wysokości górnej krawędzi talerza kości biodrowej, a także obecność krwiaka podtorebkowego o szerokości do 3 cm, obejmującego całą nerkę (ryc. 1, 2). Pacjentkę leczono zachowawczo, włączono antybiotykoterapię oraz leki przeciwkrwotoczne, zalecono leżenie w łóżku. Średnia diureza dobową wynosiła 2000 ml. Gdy nastąpiła poprawa stanu ogólnego i zmniejszyły się dolegliwości bólowe, pacjentkę wypisano do domu z zaleceniem kontroli po czterech tygodniach. Stężenie kreatyniny w surowicy krwi w dniu wypisu wynosiło 2,42 mg/dl.

Chora zgłosiła się ponownie do Kliniki Urologii UM w Lublinie w styczniu 2006 roku z nasilającymi się dolegliwościami bólowymi w okolicy lędźwiowej. W kontrolnych badaniach biochemicznych stwierdzono spadek wartości hemoglobiny do 9,88 g/dl oraz wzrost stężenia kreatyniny do 2,86 mg/dl. W USG jamy brzusznej widoczny był utrzymujący się zastój w układzie kielichowo-miedniczkowym oraz krwiak podtorebkowy nerki lewej. Założono sondę do moczowodu lewego i cewnik do pęcherza moczowego, włączono antybiotykoterapię, chora miała zalecone leżenie w łóżku. Przez dwie doby diureza wynosiła około 2000 ml, po czym w kolejnym dniu zmniejszyła się do 900 ml, a w następnym wystąpił bezmocz. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych stężenie kreatyniny wzrosło do 7,8 mg/dl a mocznika do 113 mg/dl. Wykonano badanie tomograficzne jamy brzusznej, które

wykazało w nerce lewej podtorebkowo zbiorniki krwiaka średnicy do 5 cm, wodonercze oraz poszerzenie moczowodu do wysokości skrzyżowania z naczyniami biodrowymi. Ściana moczowodu była wyraźnie pogrubiała, a w okolicy podziału aorty i żyły głównej dolnej tkanka tłuszczowa przestrzeni pozaotrzewnowej – całkowicie zatarta. Po konsultacji nefrologicznej chorą włączono do cyklu hemodializ. Wykonano cztery hemodializy. Z powodu spadku wartości hemoglobiny do 7,8 g/dl podano w tym czasie dwie jednostki masy erytrocytarnej zgodnej grupowo. Po uzyskaniu poprawy wartości stężenia kreatyniny i mocznika (odpowiednio 5,16 mg/dl i 66,3 mg/dl) oraz uzyskaniu diurezy własnej w ilości 1500 ml na dobę, założono nefrostomię punkcyjną do układu kielichowo-miedniczkowego nerki lewej. Średnia diureza dobową wynosiła 2500 ml. Po uzyskaniu poprawy stanu ogólnego, przy stężeniu kreatyniny 2,75 mg/dl oraz mocznika 68,4 mg/dl, pacjentka została wypisana z nefrostomią do domu, z zaleceniem przeprowadzenia kontroli po upływie dwóch tygodni.

Chora zgłosiła się w marcu 2006 roku do Kliniki Urologii UM w Lublinie w celu kontynuacji leczenia. W czasie pobytu wykonano pielografię zstępującą, w której stwierdzono obecność zwężenia moczowodu lewego długości 5 cm, położonego około 10 cm poniżej przejścia miedniczkowo-moczowodowego. Wartość hemoglobiny wynosiła 11,1 g/dl, a stężenie kreatyniny w surowicy krwi 1,75 mg/dl. Chorą zakwalifikowano do leczenia operacyjnego. Podczas zabiegu uwolniono lewy moczowód ze zrostów i z powodu podejrzenia choroby Ormonda przemieszczono go dootrzewnowo oraz pozostawiono w nim cewnik DJ. Fragment zrostów, przez które przebiegał moczowód, usunięto i wysłano do oceny patomorfologicznej. Przebieg pooperacyjny był niepowikłany, w szóstej dobie usunięto nefrostomię z układu kielichowo-miedniczkowego, po czym wypisano pacjentkę do domu. W badaniu patomorfologicznym wysłanego materiału tkankowego stwierdzono obecność tkanki tłuszczowej z licznymi przekrojami naczyń krwionośnych, ogniskami włóknienia i przewlekłego zapalenia (badanie nr 8745/06). Obraz mikroskopowy według oceny patomorfologa mógł sugerować występowanie zwłóknienia pozaotrzewnowego. Na tej podstawie włączono terapię glikokortykoidami, pacjentka na stałe przyjmowała Encorton w dawce 5 mg dwa razy dziennie. W kwietniu 2006 roku usunięto cewnik DJ z moczowodu lewego.

Pacjentka pozostawała pod stałą kontrolą ambulatoryjną. Badania USG jamy brzusznej, wykonane w czerwcu i w październiku 2006, wykazały prawidłowy obraz nerki lewej. Stężenie kreatyniny w surowicy krwi wynosiło 1,8 mg/dl.

W styczniu 2008 roku w wywiadzie pacjentka zgłosiła ból w okolicy lędźwiowej lewej, który wystąpił po niewielkim wysiłku fizycznym. Po wykonaniu USG jamy brzusznej stwierdzono obecność krwiaka podtorebkowego nerki lewej (ryc. 3, 4). Pacjentkę przyjęto do Kliniki Urologii UM w Lublinie, zalecono leżenie w łóżku, włączono antybiotykoterapię. Badanie tomograficzne jamy brzusznej uwidocznilo płaszczowaty podtorebkowy krwiak nerki lewej, dodatkowo przy aorcie brzusznej poniżej tętnic nerkowych obszar tkankowy grubości 8 mm, mogący odpowiadać krwiakowi. Wartość stężenia hemoglobiny była równa 13,8 g/dl, a kreatyniny 1,1 mg/dl. W stanie ogólnym dobrym pacjentka została wypisana do domu.

Podczas kontrolnych badań USG jamy brzusznej w lutym i marcu 2008 roku stwierdzono zmniejszanie się krwiaka podtorebkowego nerki lewej. Obecnie pacjentka nie zgłasza dolegliwości ze strony układu moczowego i pozostaje pod stałą urologiczną opieką ambulatoryjną.

Dyskusja

Zwłóknienie pozaotrzewnowe (RPF – retroperitoneal fibrosis) zostało po raz pierwszy opisane przez Ormonda w 1948 roku. Choroba dotyka pacjentów w średnim wieku. Obraz chorobowy jest niecharakterystyczny, na który składa się złe samopoczucie, dolegliwości bólowe w okolicy lędźwiowej, spadek masy ciała, a w dalszym okresie niewydolność nerek, niedokrwistość wtórna [1]. Około 50% pacjentów diagnozowanych jest w późnym etapie choroby, kiedy zwłóknienie obejmuje moczowody, powodując ich ucisk, co prowadzi do narastania niewydolności nerek [2]. Opisywana pacjentka zgłosiła się do szpitala z powodu dolegliwości bólowych o charakterze kolki nerkowej. W wykonanym badaniu ultrasonograficznym stwierdzono obecność krwiaka nerki, a w urografii całkowity brak wydzielania kontrastu po tej stronie. Na tej podstawie pacjentkę zakwalifiko-

wano do leczenia operacyjnego i wykonano u niej nefrektomię po stronie prawej.

Patogeneza rozwoju choroby jest niejasna, jednak najbardziej prawdopodobne jest podłoże autoimmunologiczne [3]. Tylko u 30% pacjentów udaje się zidentyfikować przyczynę rozwoju RPF, które najczęściej występuje po długo zażywanych lekach, takich jak alkaloidy sporyszu, beta-blokery czy fenacetyny. Zwłóknienie pozaotrzewnowe może rozwijać się w następstwie różnego rodzaju urazów fizycznych, chemicznych lub procesów zapalnych przestrzeni zaotrzewnowej, może również towarzyszyć pierwotnym lub przerzutowym nowotworom przestrzeni zaotrzewnowej [1,3]. RPF może być częścią ogólnego autoimmunologicznego procesu zwłóknienia, towarzyszącego chorobom tkanki łącznej, głównie z zajęciem naczyń krwionośnych [5]. Rzadko współistnieje z zwłóknieniem śródpiersia, dróg żółciowych czy gruczołu tarczowego. W opisywanym przypadku nie udało się zidentyfikować czynnika wywołującego chorobę, a pierwotny przebieg schorzenia, jak również uzyskany wynik patomorfologiczny, nie nasuwały podejrzania zwłóknienia pozaotrzewnowego.

Zmiany patofizjologiczne, zachodzące w trakcie choroby, zależą od rodzaju zaciśniętych narządów i stopnia spowodowanych zwężeń [3]. W przypadku zaciśnięcia obu moczowodów dochodzi do niewydolności nerek lub do jednostronnego wodonercza. Powyższe zmiany (należące do najczęściej opisywanych) rozpoznane były w prezentowanym przypadku. U chorej badanie ultrasonograficzne uwidocznilo krwiak podtorebkowy nerki prawej. Wyniki badań laboratoryjnych pozostały w normie. W czasie kolejnej hospitalizacji w grudniu 2005 roku z powodu dolegliwości bólowych okolicy lędźwiowej lewej za pomocą TK stwierdzono obecność krwiaka podtorebkowego nerki lewej oraz poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego. W tym samym czasie pojawiły się cechy niewydolności nerki, które narastały, aż do konieczności włączenia pacjentki do cyklu hemodializ. Obraz tomografii komputerowej był niecharakterystyczny, ucisk moczowodu rozpoznano na podstawie wykonanej pielografii zstępującej. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia operacyjnego.



Ryc. 3. Krewiak okołonerkowy (01.2008 r.).

Fig. 3. Perirenal hematoma (01.2008).



Ryc. 4. Krewiak okołonerkowy (01.2008 r.).

Fig. 4. Perirenal hematoma (01.2008).

Leczenie polega na chirurgicznym uwolnieniu moczowodu z zaciskających mas włókniasto-zapalnych i przemieszczeniu go do jamy otrzewnowej [3,4,6]. Konieczne bywa również wprowadzanie cewnika do światła moczowodu w okresie pooperacyjnym. U chorych z pierwotnym zwłóknieniem pozaotrzewnowym obserwowano poprawę po zastosowaniu nowych generacji leków o działaniu immunosupresyjnym [7].

U chorej pierwotnie stosowane było leczenie operacyjne, wdrożone w trybie pilnym. Pacjentka nie była poddana leczeniu immunosupresyjnemu, ponieważ badanie patomorfologiczne wykonane po nefrektomii po stronie prawej nie wskazywało na obecność zwłóknienia pozaotrzewnowego.

Obraz patomorfologiczny zależy od stopnia zaawansowania procesu zwłóknienia, jak również od miejsca, z którego został pobrany wycinek do oceny. W fazie aktywnego stanu zapalnego dominują komórki plazmatyczne, limfocyty oraz histiocyty, w późniejszym etapie spotyka się włókna kolagenu. W wykonanym badaniu patomorfologicznym w materiale pobranym w czasie zabiegu przemieszczenia dootrzewnowo moczowodu stwierdzono obecność przewlekłego stanu zapalnego z ogniskami zwłóknienia. Obraz kliniczny przebiegu choroby, jak również wynik badania patomorfologicznego, wskazują na występowanie zwłóknienia pozaotrzewnowego.

Na podstawie dotychczasowego przebiegu choroby należało wziąć pod uwagę próbę włączenia glikokortykosterydów, których skuteczność została potwierdzona. U pacjentki rozpoczęto kurację Encortonem w dawce 5 mg, dwa razy dziennie. Jak wynika z doświadczeń innych autorów leczenie to powinno być kontynuowane przewlekłe, ponieważ odstawienie leków często powoduje nawrót procesu chorobowego. Nierozstrzygnięta pozostaje kwestia, czy leczenie immunosupresyjne zastosowane po wykonaniu nefrektomii prawostronnej zapobiegłoby postępowi choroby powodującej istotne uszkodzenie miększu nerki lewej.

Piśmiennictwo / References

1. Wu Jamie, Catelano Edison, Coppola Domenico: *Retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease): clinical pathologic study of eight cases*. Cancer control 2002, vol. 9, no. 5; 432-437.
2. Vaglio Augustino, Salvarini Carlo, Buzio Carlo: *Retroperitoneal fibrosis*. www.thelancet.com 2006, vol. 367.
3. Stroom SB, Franke JJ, Smith JA: *Retroperitoneal fibrosis*; w Walsh Patrick C., Retic Alan B., Vaughan Darracott E., Wein Alan J.: *Campbell's Urology*, Philadelphia, WB Saunders, 2002, 505-508.
4. Jeromin L, Prelich A: *Dootrzewnowe przemieszczenie moczowodów w leczeniu zwłóknienia pozaotrzewnowego*. Urol Pol 1994, 47, 1-2.
5. Musierowicz A, Nowiński A, Czerniawski J: *Zwłóknienie w przestrzeni pozaotrzewnowej z następowym zwężeniem moczowodu u chorego z tętniakowatością aorty i tętnic biodrowych*. Urol Pol 1979, 32, 1.
6. Srinivasan A, Richstone L, Permpangkosal S, Kavoussi L: *Comparison for laparoscopic with open approach for ureterolysis in patients with retroperitoneal fibrosis*. J Urol 2008, 179 vol. 5, 1875-1878.
7. Kardar AH, Kattan S, Lindsted E, Hanash K: *Steroid therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis- dose and duration*. J Urol 2002, 168 vol. 2, 550-555.

Adres do korespondencji / Correspondence

Radosław Starownik
Klinika Urologii
20-954 Lublin
ul. Jaczewskiego 8
tel. (081) 72 44 794
kl.urol.lublin@interia.pl

Skrzyżowana ektopia nerki

Crossed ectopic kidney

Marcin Gałęski, Marcin Słojewski, Andrzej Sikorski

Katedra i Klinika Urologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Słowa kluczowe/key words

nerka ▶ ektopia ▶ wada wrodzona
kidney ▶ ectopy ▶ congenital malformation

Streszczenie

Przedstawiono przypadek 41-letniej chorej ze skrzyżowaną ektopią nerki prawej (SEN). Przypadek przedstawiono ze względu na dużą rzadkość występowania tej wady. Szacuje się, iż występuje ona z częstością od 0,05 do 0,1%. Rozpoznanie SEN nie jest trudne, a w ustaleniu rozpoznania pomocna jest ultrasonografia, tomografia komputerowa, urografia dożylna i scyntygrafia nerek. Wada w większości przypadków przebiega bezobjawowo, a jej rozpoznanie bywa incydentalne. Objawy są niecharakterystyczne i mogą być wywołane utrudnionym odpływem moczu, zakażeniem czy kamicą układu moczowego. Należy pamiętać o SEN, gdyż może być przyczyną pomyłek diagnostycznych oraz niepotrzebnych decyzji o leczeniu operacyjnym.

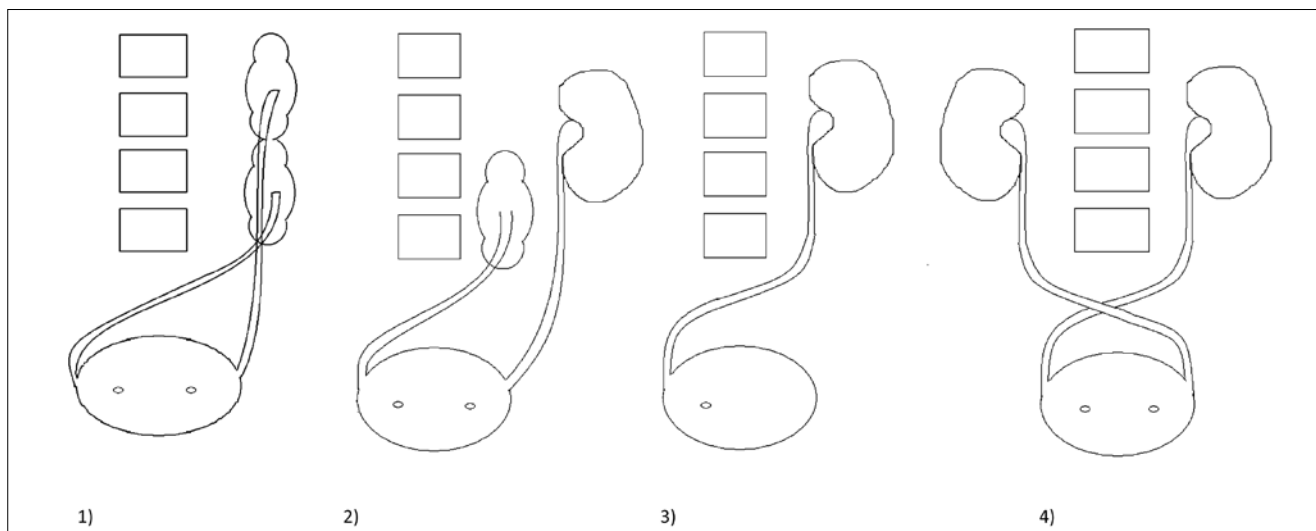
Summary

A case of the forty one years old patient with crossed ectopy of right kidney (crossed renal ectopia) is presented (CRE). We present this report, considering that occurrence of this defect is a rather rare case. It is estimated that it occurs at a rate ranging from 0.05 to 0.1%. Diagnosing of CRE is not difficult, and in establishing diagnosis the following methods are useful: ultrasonography, computer tomography, intravenous urography and scintigraphy of kidneys. This anomaly in most cases has an asymptomatic course and diagnosis is sometimes incidental. Symptoms are not characteristic caused by dysuria, infection or urolithiasis and it should be remembered because it may be the cause of misdiagnoses and unnecessary decisions on operative treatment.

Wprowadzenie

Skrzyżowana ektopia nerki (SEN) to wrodzona nieprawidłowość układu moczowego, związana prawdopodobnie z nieprawidłowym rozwojem pączka moczowodowego, polegająca na przemieszczeniu nerki na przeciwległą stronę cia-

ła i skrzyżowaniu moczowodu z pośrodkową linią ciała [1]. W 1957 roku McDonald i McClellan przedstawili cztery typy SEN: 1) z połączeniem nerek 2); bez połączenia nerek 3); pojedynczej nerki 4); obustronną (ryc. 1) [2]. Częstość występowania tej wady w populacji szacuje się na 0,05% do 0,1% [3]. Ponad 90% przypadków ektopii nerki występuje ze



Ryc. 1. Cztery typy skrzyżowanej ektopii nerki (SEN).

Fig. 1. Four types of crossed ectopic kidney.

zrostem z nerką przeciwną. Nerka lewa ulega przemieszczeniu dwa razy częściej niż nerka prawa. W takich samych proporcjach częściej występuje ona u mężczyzn niż u kobiet. SEN często współistnieje z innymi wadami układu kostnowęzowego lub układu moczowego, np. ze spodziectwem, wnetrostwem, dysplazją nerki przeciwną, atrezią pochwy [4]. Większość przypadków SEN pozostaje asymptomatyczna przez całe życie, a diagnoza stawiana jest zwykle przypadkowo. Objawy, jeżeli występują, pojawiają się zwykle w trzeciej lub czwartej dekadzie życia [2]. Są one zwykle niecharakterystyczne i związane z utrudnionym odpływem moczu, zakażeniem, kamicą lub uciskiem sąsiednich narządów. W diagnostyce różnicowej SEN należy uwzględnić nowotwory nerki i kąticy, jak również zapalenie wyrostka robaczkowego, kamicę i zapalenie dróg żółciowych oraz guzy przydatków, gruźlicę kąticy i niedrożność jelit [5].

Opis przypadku

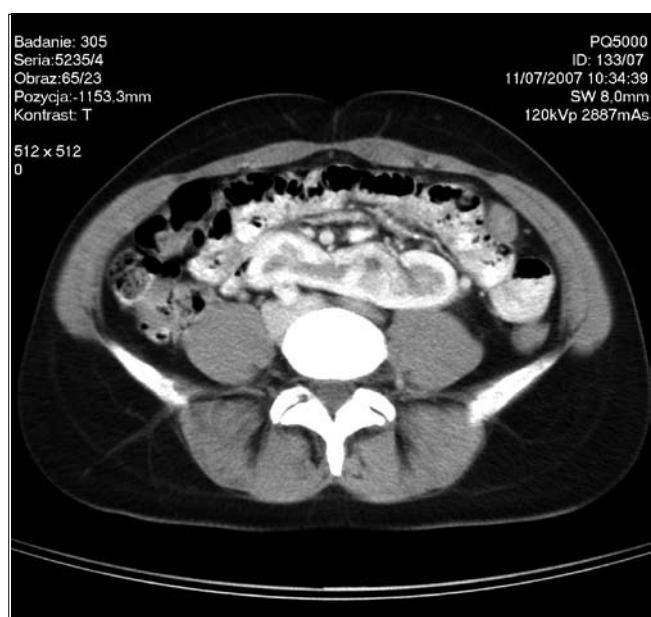
Chora S.I., lat 41, przyjęta na oddział w dniu 05.11.07 r. z powodu utrzymujących się od kilku miesięcy, miernie nasilonych bólów w lewym podbrzuszu. W przeszłości występowały również dolegliwości dyzuryczne o znacznym nasileniu w przebiegu nawrotowych zakażeń dróg moczowych. Badaniem przedmiotowym nie stwierdzono istotnych odchyleń od normy. Posiew moczu był jałowy, a badanie ogólne moczu nie wykazywało obecności infekcji w drogach moczowych. Wskaźniki wydolności nerek pozostawały w granicach normy. Urografia dożylna wykazała przemieszczenie nerki prawej na stronę przeciwną na wysokości trzonu L5 i jej zrośnięcie z dolnym biegunem nerki lewej (ryc. 2). Tomografia komputerowa jamy brzusznej wykazała nieprawidłowe położenie nerki prawej. Usytuowana ona była przed kręgosłupem, zrotowana miedniczką ku przodowi i połączona z dolnym biegunem nerki lewej. Obie nerki nie wykazywały cech poszerzenia układów zbiorczych, a ich czynność wydalnicza była zachowana (ryc. 3). W uretrocytostkopii



Ryc. 2. Urografia dożylna.

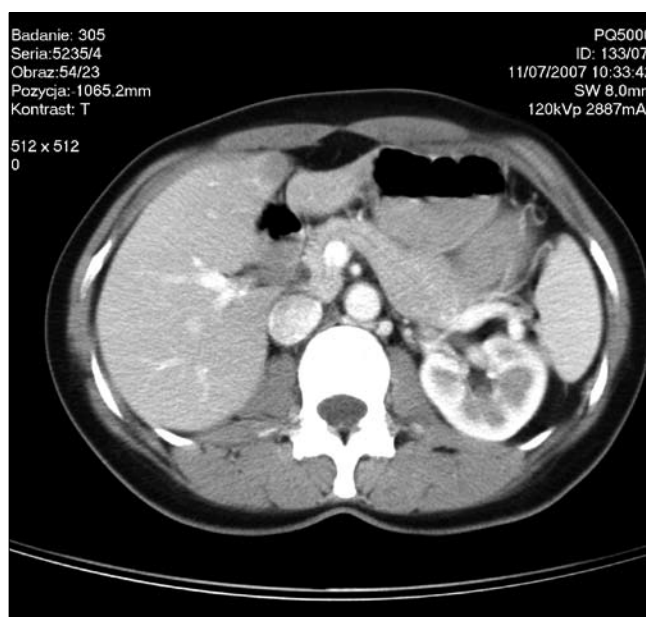
Fig. 2. Intravenous urography.

nie stwierdzono odchyleń w zakresie położenia i liczby ujść moczowodowych. Zasondowano moczowód prawy i wykonano pielografię wstępującą, która potwierdziła obecność wady (ryc. 4). Wobec prawidłowej funkcji wydzielniczej nerek i miernie nasilonych dolegliwości bólowych pacjentka nie kwalifikowała się do leczenia zabiegowego. Dolegliwości ustąpiły po leczeniu zachowawczym, a chorą wypisano do



Ryc. 3a. Tomografia komputerowa jamy brzusznej.

Fig. 3a. CT scan of the abdomen.



Ryc. 3b. Tomografia komputerowa jamy brzusznej.

Fig. 3b. CT scan of the abdomen.

domu z zaleceniem leczenia objawowego i okresowej kontroli ambulatoryjnej.

Komentarz

Przypadek przedstawiono ze względu na dużą rzadkość występowania tej wady, według niektórych autorów jeden przypadek na 7500 sekcji zwłok [6]. Skrzyżowanej ectopii nerki mogą towarzyszyć inne wady, takie jak niedokonany zwrot nerki, co miało miejsce w przedstawianym przypadku. SEN zwykle nie sprawia trudności diagnostycznych. Badania obrazowe (ultrasonografia, urografia dożylna, tomografia komputerowa czy scyntygrafia nerek) pozwalają ustalić rozpoznanie [7]. SEN predysponuje do wystąpienia zastojów moczku w górnych drogach moczowych, infekcji oraz, zdaniem niektórych autorów, do występowania nowotworzenia w układzie moczowym [7]. Należy o niej pamiętać, gdyż może być przyczyną pomyłek diagnostycznych oraz niewłaściwych decyzji o leczeniu operacyjnym.

Piśmiennictwo / References

1. Aragona F, Serretta V, Fiorentini L et al: *Combined renal and pyelic fusion with crossed ectopia of single ureter*. Urology 1986, 28, 339-341.
2. McDonald JH, McClellan DS: *Crossed renal ectopia*. Am J Sur 1957, 93, 995-999.
3. Romero FR, Chan DY, Muntener M et al: *Laparoscopic heminephrectomy for renal cell carcinoma in cross-fused ectopic kidney*. Urology 2007, 69, 11-13.
4. Guarino N, Tadini B, Camardi P et al: *The incidence of associated urological abnormalities in children with renal ectopia*. J Urol 2004, 172, 1757-1759.
5. Lejawka W: *Skrzyżowane przemieszczenie nerki*. Urol Pol 1979, 3, 49-50.
6. Bar K, Noga A, Szkodny A: *Skrzyżowane przemieszczenie nerki lewej wykryte przypadkowo z powodu powikłań po operacji ginekologicznej*. Urol Pol 1988, 41, 135-138.
7. Boyan N, Kubat H, Uzum A: *Crossed renal ectopia with fusion: report of two patients*. Clin Anat 2007, 20, 699-702.



Ryc. 4. Pielografia wstępująca.

Fig. 4. Retrograde pyelography.

Adres do korespondencji / Correspondence

Marcin Gałęski
Klinika Urologii PAM
ul. Powstańców Wielkopolskich 72
70-111 Szczecin
tel. (091) 466 11 00
martinxx@poczta.onet.pl

Leczenie chorych na raka nerki w 2008 roku

Treatment of renal cell carcinoma in the year 2008

Janusz Dembowski, Michał Wróbel

Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Wprowadzenie

Ustalone w latach sześćdziesiątych i siedemdziesiątych XX wieku założenia dotyczące leczenia chorych na raka nerki ograniczonego do narządu, chociaż znacznie zmodyfikowane, nadal pozostają aktualne. Do czasu wprowadzenia interferonu i interleukin do leczenia chorych na przerzutowego raka nerki nie było terapii o udowodnionej skuteczności. Nieskuteczność klasycznych chemioterapeutyków mimo trzydziestoletnich badań powodowała, że połączenie leczenia chirurgicznego i immunochemioterapii było jedynym możliwym. Odkrycie leków przeciwangiogennych inhibitorów kinaz stworzyło nadzieję na poprawę skuteczności leczenia.

Nefrektomia

Laparoskopowa nefrektomia z powodu nowotworu początkowo była najczęściej wykonywana w niskim stopniu zaawansowania i bez limfadenektomii. Obecnie rozszerza się wskazania do tego zabiegu także na guzy o wielkości powyżej 7 cm, co zwiększa ryzyko zajęcia węzłów chłonnych. Retrospektywne porównanie grup pacjentów operowanych z powodu guzów w tych samych stopniach zaawansowania wykazało, że wykonanie limfadenektomii jest bezpieczne i umożliwia dokładniejsze określenie zaawansowania choroby [1,2].

NSS – operacje oszczędzające nerkę

Problemem dodatknych marginesów po częściowych nefrektomiach zajęły się zespoły z Mayo Clinic i MSKCC [3]. Przeanalizowano 1390 zabiegów NSS. Dodatni margines stwierdzono w 5,5% zoperowanych guzów, znamienne częściej w przypadku mniejszych guzów i operacji jedynej nerki. W dziesięcioletniej obserwacji obecność dodatniego marginesu chirurgicznego nie wiązała się z ryzykiem miejscowej wznowy lub choroby przerzutowej.

Badanie grupy pięciu pacjentów z pozytywnym brzegiem chirurgicznym po częściowych nefrektomiach wykazało, że wystąpienie dodatniego brzegu wiązało się z zabiegiem wykonywanym bez zaciśnięcia szpytu (mniej dokładne preparowanie?). W okresie ponaddwuletniej obserwacji (średnio: 56 mies.) nie stwierdzono wznowy w tej grupie pacjentów. Na tej podstawie autorzy proponują obserwację jako postępowanie w przypadku dodatniego marginesu chirurgicznego [4]. Wznowy nie stwierdzono także w innym badaniu, w obserwacji siedmiu pacjentów z dodatnim brzegiem chirurgicznym [5]. Leczenie wznów po NSS najczęściej pojawia się jako opisy pojedynczych przypadków. Analizując dwadzieścia dwa powtórne NSS stwierdzono,

że skuteczność i powikłania są podobne jak przy pierwszym zabiegu [6]. Porównanie otwartej i laparoskopowej NSS wykonanej na jedynej nerce wykazało, iż o ile średni spadek funkcji nerki jest porównywalny w obu metodach, to częstość powikłań, długość ciepłego niedokrwienia i konieczność przejściowej lub stałej dializoterapii były większe wśród pacjentów operowanych metodą laparoskopową [7]. Prospektywna analiza 507 laparoskopowych NSS wykazała, że czynnikami ryzyka wystąpienia powikłań są: dłuższy czas ciepłego niedokrwienia, krwawienie śródoperacyjne oraz zabieg wykonany na jedynej nerce [8]. Podczas laparoskopowej nefrektomii trudne jest uzyskanie hipotermii. Większy spadek temperatury uzyskano metodą powierzchniowego oziębiania lodem niż płukaniem miedniczki [9]. W odniesieniu do NSS I.S. Gill i M. Aron [10] stawiają pytania i odpowiadają, komentując prace zamieszczone w „Journal of Urology”:

- Dlaczego operacja nerkooszczędzająca? Bo tylko 60-70% małych guzów nerek jest nowotworami złośliwymi [11]. Guzy egzofityczne częściej są nowotworami o niższym stopniu złośliwości patologicznej lub należą do typu papilarnego [12]. Ponadto 26% pacjentów z prawidłowym stężeniem kreatyniny i prawidłową drugą nerką w badaniach obrazowych ma utajoną przewlekłą niewydolność nerek.

- Kiedy wykonać zabieg? Na pewno w odniesieniu do guzów T1a dziesięcio- i piętnastoletnie obserwacje dowodzą takich samych wyników onkologicznych NSS i nefrektomii radykalnej.

- Jaką metodą wykonać NSS? Standardem jest otwarta NSS, jednak alternatywą staje się wykonanie tego zabiegu laparoskopowo. Nefrektomia radykalna wykonana z powodu guza T1a wiąże się ze skróceniem czasu przeżycia w porównaniu z wykonaniem NSS [13].

W publikacji M.A.S. Jewett i A. Zuniga autorzy zastanawiają się, u kogo leczenie chirurgiczne nie zapewni wyleczenia [14]. Problem ten częściowo wyjaśnia nomogram opracowany w zespole pod kierownictwem Kattana. Ważnymi czynnikami ryzyka rozwoju przerzutów są: wielkość zmiany pierwotnej, powiększenie węzłów chłonnych, obecność martwicy w badaniach obrazowych i przypadkowe (bezobjawowe) bądź objawowe wystąpienie guza [15]. W pracy Gilla i wsp. porównano 771 laparoskopowych i 1028 otwartych częściowych nefrektomii z trzech ośrodków. Wykazano, że dostęp laparoskopowy wiąże się z krótszym czasem operacyjnym, krótszym pobytem w szpitalu, mniejszą utratą krwi. Wyniki onkologiczne i wydolność nerek były porównywalne, ale w grupie pacjentów leczonych laparoskopowo stwierdzono dłuższy czas niedokrwienia, większą częstość powikłań i dodatkowych procedur [16]. Spostrzeżenie, że utrata funkcji w wyniku NSS jest wprost proporcjonalna do objętości usuniętego guza pozwala przedoperacyjnie przewidzieć późniejszą funkcję nerki, co jest szczególnie ważne w przypadku guzów jedynej nerki, jed-

nak fakt ten, że względu na brak alternatywnych sposobów postępowania, nie wpływa na wybór sposobu postępowania [17]. Ciekawe spostrzeżenia wynikają z retrospektywnej obserwacji osiemdziesięciu dwóch pacjentów z przypadkowo wykrytymi, małymi guzami nerek. Leczenie odłożono na ponad 12 miesięcy u 69%, a u 33% ponad 24 miesiące, a mimo to u 76% pacjentów można było wykonać NSS, co wskazuje na powolny i mało agresywny przebieg małych guzów. Wysznuo wniosek, że leczenie operacyjne chorych z małymi guzami nerek może być bezpiecznie odłożone nawet powyżej 24 miesięcy [18]. Van Poppel na podstawie analizy literatury uważa, że postawa wyczekująca ma swoje uzasadnienie, ale powinna mieć zastosowanie tylko w odniesieniu do pacjentów, których nie można leczyć operacyjnie [19]. Podobne zalecenia podają inni [20]. Metaanaliza 99 badań obejmujących 6471 przypadków guzów – obserwowanych lub leczonych laparoskopową częściową resekcją nerki, krioablacją i RFA – nie pozwoliła na wysunięcie ostatecznych wniosków, u których pacjentów (i jak długo) zastosować „aktywną obserwację” lub inne metody. Metody „ablacyjne” w porównaniu z laparoskopową NSS wiązały się z większym ryzykiem wznowy miejscowej, natomiast ryzyko rozwoju choroby przerzutowej nie różniło się znacząco [21]. W leczeniu nerkooszczędzającym endofitycznych chorych z naciekającymi wnęką, mnogimi guzami nerek obiecujące może być zastosowanie robota [22].

Zogniskowana wiązka ultradźwiękowa (HIFU – High-Intensity Focused Ultrasound)

Zogniskowana wiązka ultradźwiękowa (HIFU) umożliwia celowane, homogenne zniszczenie tkanki. Przeprowadzono badanie pierwszej fazy dziesięciu pacjentów, u których wykonano ablację HIFU guzów nerek laparoskopowo. W grupie siedmiu pacjentów, którym po HIFU wykonano NSS, u czterech stwierdzono całkowitą martwicę, a u trzech pacjentów – żywą tkankę. HIFU może ułatwić preparowanie tkanek w trakcie NSS, jednak ostateczna ocena jej wykorzystania wymaga dalszych badań [23].

Termoablacja mikrofalowa (RFA – Radiofrequency Ablation)

Porównanie laparoskopowego zabiegu NSS i laparoskopowo wykonanej termoablacji (RFA) wykazuje równoważność obu metod zarówno w odniesieniu do skuteczności onkologicznej, jak i częstości powikłań [24]. W odniesieniu do kosztów procedur niższy jest koszt RFA niż laparoskopowej NSS [25]. W małej grupie (20) pacjentów uzyskano za pomocą RFA 100% skuteczność potwierdzoną biopsją [26]. Porównanie 192 guzów nerek leczonych RFA i krioablacją wykazało co prawda porównywalną skuteczność obu metod w ocenie radiologicznej (85 i 90%), natomiast w grupie pacjentów, u których wykonano biopsję, skuteczność RFA była znacznie niższa (64,8%) niż krioablacji (93,8%). Ze względu na niewystarczającą skuteczność metod obrazowych w ocenie skuteczności RFA konieczne jest wykonanie biopsji w okresie obserwacji [27]. RFA znajduje także zastosowanie w leczeniu zmian przerzutowych.

Radioterapia i terapia fotouczulająca

Mimo iż rak nerki nie jest promienioczuły, jednak podejmowane są próby zastosowania promieniowania jako terapii

nerkooszczędzającej. Skuteczne zastosowanie terapii fotouczulającej (np. w przypadku raka przejściowokomórkowego) było bodźcem do prób także w przypadku raka nerkowokomórkowego. W próbie przeprowadzonej *in vitro* na liniach komórkowych inkubowanych z hipercyną potwierdzono jej wychwyt, a następnie apoptozę 100% komórek naświetlonych światłem. Hipercyna zwiększa także radioczułość komórek raka nerki [28]. W badaniach na zwierzętach spośród siedmiu świń dwie zmarły z powodu wstrząsu anafilaktycznego na rozpuszczalnik a jedna z powodu powikłań chirurgicznych. Fotouczulaczem był WST-09, a źródłem energii laser śródtkankowy. Uzyskano dobry efekt działania na tkankę nowotworową i martwicę potwierdzony badaniem histopatologicznym. Konieczne jest jednak opracowanie mniej immunogennego roztworu fotouczulacza, umożliwiające dalsze badania na zwierzętach [29].

Krioablacja

Radiolodzy i urolodzy z Mayo Clinic przedstawili własne doświadczenia po wykonaniu 115 zabiegów krioablacji przezskórnej pod kontrolą USG (ultrasonografii) i TK (tomografii komputerowej) [30,31]. Na podstawie TK lub MR (rezonansu magnetycznego) bezpośrednio po zabiegu skuteczność oceniono na 97%. Poważne (trzeciego stopnia wg CTC) powikłania wystąpiły u siedmiu pacjentów i były to m.in. krwawienie, hipotonia, zawał mięśnia sercowego. U dalszych dwóch pacjentów wystąpiły powikłania pierwszego i drugiego stopnia według CTC – krwawienie okołonerkowe, przetom nadciśnieniowy i obrzęk płuc. U żadnego pacjenta nie doszło do niewydolności nerek. W obserwacji nie stwierdzono wznów miejscowych. Technika krioablacji przezskórnej może być przeprowadzona nawet w sedacji, umożliwia adekwatną ocenę wielkości kuli lodowej, a także pozwala na wprowadzenie kilku sond w trakcie jednej sesji i tym samym leczenie przy guzach o średnicy nawet 8 cm. Kontrola TK zapewnia ochronę sąsiednich narządów. Przezskórna krioablacja w odróżnieniu od dostępu laparoskopowego nie daje kontroli nad krwawieniem. Przezskórne wykonanie krioablacji jest tańsze [32]. Laparoskopowa krioablacja w porównaniu z laparoskopową częściową nefrektomią wiązała się z mniejszą utratą krwi, krótszym czasem trwania operacji, mniejszą liczbą powikłań [33]. Krioablacja przezskórna może być także, na równi z laparoskopową NSS, stosowana do podjęcia terapii w przypadkach mnogich guzów nerki [34].

Leki drobnocząsteczkowe – inhibitory kinaz, inhibitory mTOR

Wprowadzenie sunitinibu, sorafenibu i temsirolomusu zmieniło postępowanie w leczeniu przerzutowego RCC. Wyniki badań, obejmujących pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym leczonych sunitinibem, u których nie wykonano nefrektomii (22 pacjentów) opublikował Van der Heldt [35]. Wykazało ono zmniejszenie objętości guza o 31% i prawie 40% martwicę w obrębie zmian pierwotnych. Stosunkowo rzadko obserwowane są całkowite remisje u chorych, leczonych z powodu przerzutowego raka nerki. W grupie siedemdziesięciu pięciu pacjentów leczonych sunitinibem w pierwszej, drugiej lub trzeciej linii leczenia Heng i wsp. u dwóch pacjentów stwierdzili całkowitą remisję, a u dwóch następnym „prawie całkowitą remisję” (>90% zmniejszenie

zmian lub zmiany resztkowe <1 cm śr.), przy czym byli to pacjenci, u których zastosowano sunitinib w pierwszej linii leczenia [36]. Zarówno sorafenib jak i sunitinib wykazały skuteczność u chorych leczonych wcześniej innymi terapiami przeciwnowotworowymi [37].

Choueiri i wsp. przedstawili retrospektywną ocenę pięćdziesięciu trzech pacjentów z przerzutowym rakiem papilarnym (41 pacjentów) lub chromofobowym (12 pacjentów), leczonych sorafenibem lub sunitinibem. Odpowiedź obiektywną uzyskano u 10% pacjentów, a stabilizację choroby u 68%. W grupie chorych na raka papilarnego czas do progresji wynosił 7,6 miesiąca i był znamienne dłuższy (11,9 miesiąca) wśród pacjentów leczonych sunitinibem niż u pacjentów leczonych sorafenibem (5,1 miesiąca). Czas do progresji w grupie pacjentów z rakiem chromofobowym wynosił 10,6 miesiąca i był znamienne dłuższy (27,5 miesiąca) u pacjentów leczonych sorafenibem. W dalszym ciągu to zbyt małe doświadczenie, by powiązać dany typ histologiczny raka nerkowokomórkowego z konkretnym lekiem [38].

Pojawiły się kazuistyczne doniesienia o regresji przerzutów do mózgu [39] po leczeniu sunitinibem oraz przerzutów do skóry (sunitinib w połączeniu z hipofakcjonowaną radioterapią) [40], czopa nowotworowego w żyłę głównej dolnej [41,42] pod wpływem leczenia sorafenibem.

Charakterystycznym dla inhibitorów kinaz działaniem niepożądanym jest zespół „ręka-stopa”. Z metaanalizy jedenastu prac, obejmujących 4883 pacjentów leczonych sorafenibem, wynika, że częstość występowania wszystkich stopni tego objawu wynosiła 33,8%, a u 9% pacjentów stwierdzono nasilenie tego zespołu w wyższym stopniu (wg CTC 3. i 4. stopień) [43]. Zespół „ręka-stopa”, do którego dochodzi w trakcie leczenia sorafenibem, ma postać złuszczenia naskórka dłoni i stóp, tkliwych nagniotków i zaczerwienienia. Intensywność objawów zależy od dawki sorafenibu. Zmniejszenie dawki w połączeniu z miejscowymi lekami osłaniającymi i (rzadko) sterydami umożliwia opanowanie tego objawu [44].

Trwają badania drugiej fazy nad kolejnym doustnym lekiem drobnocząsteczkowym (Axitinib). Badano grupę pięćdziesięciu dwóch pacjentów, u których doszło do progresji w trakcie leczenia sorafenibem lub cytokinami. U 44% obserwowano obiektywną odpowiedź trwającą średnio 23 miesiące. Poważne działania niepożądane trzeciego i czwartego stopnia były podobne jak w innych lekach tej grupy: nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, biegunka, nudności, chrypka i występowały po zmniejszeniu dawki lub po dodatkowym leczeniu [45]. Kolejnym drobnocząsteczkowym doustnym inhibitorem kinaz jest pazopanib. W leczeniu zarówno pierwszej jak i drugiej linii pazopanib wykazał w badaniu drugiej fazy obiecującą skuteczność i bezpieczeństwo [46]. Lapatinib, doustny inhibitor EGFR/HER-2, w badaniu trzeciej fazy u pacjentów z progresją po cytokinach był dobrze tolerowany, występowały jedynie biegunka i wysypka. Ogólne przeżycie było porównywalne do ramienia kontrolnego, którym była hormonoterapia. Przedłużenie przeżycia występowało u pacjentów z wysoką ekspresją EGFR [47].

Temsirolimus wydłuża przeżycie w porównaniu z interferonem alfa w grupie pacjentów z niekorzystnym rokowaniem. Badanie trzeciej fazy wykazało, że dołączenie interferonu do temsirolimusu nie poprawia przeżycia. Rzadko występowały poważne działania niepożądane, a częściej występowały: wysypka, obrzęki, hiperglikemia i hiperlipidemia [48].

Próba terapii trójlekowej bewacizumab/erlotinib/imatinib (badanie pierwszej i drugiej fazy) wykazało, że nie ma ona wyższości nad terapią bewacizumab+erlotinib (o wykazanej wcześniejszej skuteczności), a wiąże się ze znaczną toksycznością [49]. W badaniu trzeciej fazy połączenie bewacizumabu i interferonu alfa w porównaniu do samego interferonu wykazało dwukrotne wydłużenie czasu do progresji niezależnie od grupy ryzyka. Wśród działań niepożądanych wyższych stopni występowało zmęczenie i osłabienie [50].

Podsumowanie

Istnieje wyraźna tendencja do rozszerzenia wskazań do operacji laparoskopowych i NSS jako standardu w leczeniu chorych niskozaawansowanymi guzami nerek. W wielu ośrodkach trwają badania nad zastosowaniem metod ablacyjnych przy małych guzach nerek, zwłaszcza u pacjentów z dużym ryzykiem operacyjnym.

W odniesieniu do choroby przerzutowej poza uznawanymi już prawie powszechnie za leczenie pierwszego rzutu sorafenibem i Sutentem, mimo iż trwają badania nad innymi lekami drobnocząsteczkowymi, wciąż nie ma wystarczających danych o ich skuteczności równej lub przewyższającej skuteczność Sutentu lub sorafenibu. Różne prace nad nowymi lekami drobnocząsteczkowymi i immunoterapią mają na celu wyselekcjonowanie grup pacjentów, u których skuteczna będzie jedna metoda leczenia.

Piśmiennictwo / References

1. Chapman TN, Sharma S, Zhang S et al: *Laparoscopic lymph node dissection in clinically node-negative patients undergoing laparoscopic nephrectomy for renal carcinoma*. Urology 2008, 71, 287-291.
2. Berger AD, Kanofofsky JA, O'Malley RL et al: *Transperitoneal laparoscopic radical nephrectomy for large (more than 7 cm) renal masses*. Urology 2008, 71, 421-424.
3. Yossepowitch O, Thompson RH, Leibovich BC et al: *Positive Surgical Margins at Partial Nephrectomy: Predictors and Oncological Outcomes*. J Urol 2008, 179, 2158-2163.
4. Desai PJ, Andrews PE, Ferrigni RG, Castle EP: *Laparoscopic partial nephrectomy at the Mayo Clinic Arizona: follow-up surveillance of positive margin disease*. Urology 2008, 71, 283-286.
5. Nadu A, Mor Y, Laufer M et al: *Laparoscopic partial nephrectomy: single center experience with 140 patients – evolution of the surgical technique and its impact on patient outcomes*. J Urol 2007, 178, 438-439.
6. Magera JS, Frank I, Lohse CM et al: *Analysis of Repeat Nephron Sparing Surgery as a Treatment Option in Patients With a Solid Mass in a Renal Remnant*. J Urol 2008, 179, 853-856.
7. Lane BR, Novick AC, Babineau D et al: *Comparison of Laparoscopic and Open Partial Nephrectomy for Tumor in a solitary Kidney*. J Urol 2008, 179, 847-852.
8. Turna B, Frota R, Kamoi K et al: *Risk factor analysis of postoperative complications in laparoscopic partial nephrectomy*. J Urol 2008, 179, 1289-1294.
9. Martins AC, Cologna AJ, Dias-Neto JA, et al: *Renal hypothermia: experience in pigs and clinical trial*. J Endourol 2008, 22, 61-64.
10. Aron M, Gill IS: *Partial Nephrectomy – Why, When, How...?* J Urol 2008, 179, 811-812.
11. Bhavani SB: *Laparoscopic partial nephrectomy: fifty cases*. J Endourol 2008, 22, 313-6.
12. Lipke MC, Ha SP, Fisher CD et al: *Pathologic characteristics of exophytic renal masses*. J Endourol 2007, 21, 1489-1491.

13. Thompson RH, Boorjin SA, Lohse CM et al: *Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy*. J Urol 2008, 179, 468-471.
14. Jewett MAS, Zuniga A: *Who Will Fail? Local Therapy for Renal Cell Carcinoma*. J Urol 2008, 179, 2087-2088.
15. Raj GV, Thompson RH, Leibovich BC et al: *Preoperative Nomogram Predicting 12-Year Probability of Metastatic Renal Cancer*. J Urol 2008, 179, 2146-2151.
16. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR et al: *Comparison of 1800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors*. J Urol 2007, 178, 41-46.
17. Sharma N, O'Hara J, Novick AC et al: *Correlation between loss of renal function and loss of renal volume after partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney*. J Urol 2008, 179, 1284-1288.
18. Crispen PL, Viterbo R, Fox EB et al: *Delayed intervention of sporadic renal masses undergoing active surveillance*. Cancer 2008, 112, 1051-1057.
19. Van Poppel H, Joniau S: *Is surveillance an option for treatment of small renal masses?* Eur Urol 2007, 52, 1323-1330.
20. Mattar K, Jewett MA: *Watchful waiting for small renal masses*. Curr Urol Rep 2008, 9, 22-25.
21. Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG: *Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma – a meta-analysis and review*. J Urol 2008, 179, 1233-1234.
22. Rogers CG, Singh A, Blatt AM et al: *Robotic partial nephrectomy for complex renal tumors: surgical technique*. Eur Urol 2008, 53, 514-521.
23. Klinger HC, Susani M, Seip R et al: *A novel approach to energy ablative therapy of small renal tumours: laparoscopic high-intensity focused ultrasound*. Eur Urol 2008, 53, 810-818.
24. Bensalah K, Zeltser I, Tuncel A et al: *Evaluation of costs and morbidity associated with laparoscopic radiofrequency ablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating small renal tumors*. BJU Int 2008, 101, 467-471.
25. Pandharipande PV, Gervais DA, Mueller PR et al: *Radiofrequency ablation versus nephron-sparing surgery for small unilateral renal cell carcinoma: cost-effectiveness analysis*. Radiology 2008, 248, 169-178.
26. Raman JD, Stern JM, Zeltser I et al: *Absence of Viable Renal Carcinoma in Biopsies Performed More than 1 Year Following Radio Frequency Ablation Confirms Reliability of Axial Imaging*. J Urol 2008, 179, 2142-2145.
27. Weigh CJ, Kaouk JH, Hegarty NJ et al: *Correlation of Radiographic Imaging and Histopathology Following Cryoablation and Radio Frequency Ablation for Renal Tumors*. J Urol 2008, 179, 1277-1281.
28. Wessels JT, Busse AC, Rave-Fränk M et al: *Photosensitizing and radiosensitizing effects of hypericin on human renal carcinoma cells in vitro*. Photochem Photobiol 2008, 84, 228-235.
29. Matin SF, Tinkey PT, Borne AT et al: *A pilot trial of vascular targeted photodynamic therapy for renal tissue*. J Urol 2008, 180, 338-342.
30. Atwell TD, Farrel MA, Callstrom MR et al: *Percutaneous Cryoablation of 40 Solid Renal Tumors with US Guidance and CT Monitoring: Initial Experience*. Radiol 2007, 243, 276-283.
31. Atwell TD, Farrel MA, Leibovich BC et al: *Percutaneous renal cryoablation: experience treating 115 tumors*. J Urol 2008, 179, 2136-2140.
32. Badwan K, Maxwell K, Venkatesh R et al: *Comparison of laparoscopic and percutaneous cryoablation of renal tumors: a cost analysis*. J Endourol 2008, 22, 1275-1277.
33. O'Malley RL, Berger AD, Kanosfsky JA et al: *A matched-cohort comparison of laparoscopic cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses*. BJU Int 2007, 99, 395-398.
34. Lin YC, Turna B, Frota R et al: *Laparoscopic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for multiple ipsilateral renal tumors*. Eur Urol 2008, 53, 1210-1216.
35. Van der Veldt AA, Meijerink MR, van den Eertwegh AJ et al: *Sunitinib for treatment of advanced renal cell cancer: primary tumor response*. Clin Cancer Res 2008, 14, 2431-2436.
36. Heng DY, Rini BI, Garcia J et al: *Prolonged complete responses and near-complete responses to sunitinib in metastatic renal cell carcinoma*. Clin Genitourin Cancer 2007, 5, 446-451.
37. Tamaskar I, Garcia JA, Elson P et al: *Antitumor effects of sunitinib or sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma who received prior antiangiogenic therapy*. J Urol 2008, 179, 81-86.
38. Choueiri TK, Plantade A, Elson P et al: *Efficacy of Sunitinib and Sorafenib in Metastatic Papillary and Chromophobe Renal Cell Carcinoma*. J Clin Oncol 2008, 26, 127-131.
39. Koutras AK, Krikelis D, Alexandrou N et al: *Brain metastases in renal cell cancer responding to sunitinib*. Anticancer Res 2007, 27, 4255-4257.
40. Gay HA, Cavalieri R, Allison RR, et al: *Complete response in a cutaneous facial metastatic nodule from renal cell carcinoma after hypofractionated radiotherapy*. Dermatol Online J 2007, 13, 62-64.
41. Thibault F, Izzedine H, Sultan V et al: *Regression of vena cava tumour thrombus in response to sorafenib*. Prog Urol 18, 480-482.
42. Di Silverio F, Sciarra A, Parente U et al: *Neoadjuvant therapy with sorafenib in advanced renal cell carcinoma with vena cava extension submitted to radical nephrectomy*. Urol. Int 2008, 80, 451-453.
43. Chu D, Lacouture ME, Fillos T, Wu S: *Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: a systematic review and meta-analysis*. Acta Oncol 2008, 47, 176-186.
44. Lountzis NI, Maroon MS: *Sorafenib-induced palmoplantar hyperkeratosis*. J Drugs Dermatol 2008, 7, 588-589.
45. Rixie O, Bukowski RM, Michaelson MD et al: *Axitinib treatment in patients with cytokine refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study*. Lancet Oncol 2007, 8, 975-984.
46. Sonpavde G, Hutson TE, Sternberg CN: *Pazopanib, a potent orally administered small-molecule multitargeted tyrosine kinase inhibitor for renal cell carcinoma*. Expert Opin Investig Drugs 2008, 17, 253-261.
47. Ravaud A, Hawkins R, Gardner JP et al: *Lapatinib versus hormone therapy in patients with advanced renal cell carcinoma: a randomized phase III clinical trial*. J Clin Oncol 2008, 26, 2285-2289.
48. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al: *Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma*. N Engl J Med 2007, 356, 2271-2281.
49. Hainsworth JD, Spigel DR, Sosman JA et al: *Treatment of advanced renal cell carcinoma with the combination bevacizumab/erlotinib/imetinib: a phase III trial*. Clin Genitourin Cancer 2007, 5, 427-432.
50. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al: *Bevacizumab plus interferon alfa 2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomized, double-blind phase III trial*. Lancet 2007, 370, 2103-2111.

Adres do korespondencji / Correspondence

Janusz Dembowski
 Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej
 ul. Borowska 213
 50-556 Wrocław
 (071) 733 10 10
 j.dembowski@op.pl

dzieci	307
▶ pęcherz neurogeny	
▶ nadaktywność wypieracza	
▶ toksyna botulinowa	
gruczoł krokowy	297
▶ łagodny rozrost stercza (BPH)	
▶ leczenie zachowawcze	
▶ elektroresekcja	
▶ TUR-P – krwawienie	
informacja biomedyczna	277
▶ Internet	
▶ MedLine	
▶ baza danych	
nadnercze	288
▶ adrenalektomia	
▶ laparoscopia	
nerka	282, 326, 334, 338
▶ przezskórna termoablacja	
▶ leczenie	
▶ guz	
▶ przewlekła niewydolność nerek	
▶ hemodializa	
▶ wsparcie społeczne	
▶ poczucie koherencji (SOC)	
▶ zwłóknienie pozaotrzewnowe	
▶ ektopia	
▶ wada wrodzona	
pęcherz moczowy	313
▶ solifenacyna	
▶ fesoterodyna	
▶ pęcherz nadaktywny	
▶ farmakoterapia	
pochwa	301
▶ pęcherz	
▶ przetoki moczowe	
▶ radioterapia	
▶ leczenie operacyjne	
stercz	272, 292, 331
▶ otyłość	
▶ leptyna	
▶ łagodny rozrost stercza	
▶ leczenie operacyjne	
▶ laser	
▶ STUMP	
▶ guz stercza	
▶ radykalna prostatektomia	
układ chłonny	318
▶ węzły chłonne	
▶ przestrzeń zaotrzewnowa	

adrenal gland	288
▶ adrenalectomy ▶ laparoscopy	
biomedical information	277
▶ Internet ▶ MedLine ▶ database	
children	307
▶ neurogenic bladder ▶ detrusor overactivity ▶ botulinum toxin	
kidney	282, 326, 334, 338
▶ percutaneous radiofrequency ablation ▶ treatment ▶ tumour	
▶ chronic kidney disease ▶ hemodialysis ▶ social support	
▶ sense of coherence (SOC)	
▶ retroperitoneal fibrosis	
▶ ectopy ▶ congenital malformation	
lymphatic system	318
▶ lymph nodes ▶ retroperitoneal space	
prostate	272, 292, 297, 331
▶ obesity ▶ leptin	
▶ benign prostatic hyperplasia (BPH) ▶ surgical treatment ▶ laser	
▶ benign prostatic hyperplasia (BPH) ▶ conservative treatment	
▶ electroresection ▶ TUR-P – bleeding	
▶ STUMP ▶ prostate tumor ▶ radical prostatectomy	
urinary bladder	313
▶ solifenacin ▶ fesoterodine ▶ overactive bladder ▶ pharmacotherapy	
vagina	301
▶ bladder ▶ urinary fistula ▶ radiotherapy ▶ surgery	

A		P	
	Wojciech Apoznański		Paweł Płaza
	.288		.331
B		R	
	Krzysztof Bar		Tomasz Rechberger
	.331, 334		.313
	Anna Bednarek-Skublewska		Waldemar Rózański
	.334		.282
	Waldemar Białek	S	
	.334		Anna Salagierska-Barwińska
	Monika Bonczyk282
	.288		Maciej Salagierski
	Dariusz Borowiec282
	.334		Marek Salagierski
	Magdalena Bukowska277
	.326		Ihor Shadyorkin
D			.277
	Roland Dadej		Viktoriya Shadyorkina
	.297		.277
	Janusz Dembowski		Alexander Shulyak
	.288, 341		.277
	Tomasz Demkow		Andrzej Sikorski
	.318		.338
G			Marcin Słojewski
	Marcin Gałęski338
	.338		Roman Sosnowski
	Teresa Gawlik-Jakubczak318
	.301		Radosław Starownik
K			.334
	Jarosław Kasprzak		Janusz Sulisławski
	.288		.307
	Paweł Kieres		Tomasz Szydełko
	.313		.288
	Jacek Kiś	T	
	.334		Marian Tarchynets
	Anna Kotodziej277
	.288	U	
	Kazimierz Krajka		Wiesław Urbanowicz
	.301		.307
	Krystyna Kurowska	W	
	.326		Robert Walkiewicz
	Zbigniew Kwias292
	.272		Andrzej Wrona
	Adam Kwinta331
	.292		Andrzej Wróbel
L			.313
	Waldemar Lasota		Michał Wróbel
	.334		.341
M		Z	
	Witold Malendowicz		Romuald Zdrojowy
	.272		.288
	Kamil Muc		Rafał Zdun
	.331		.318
N			
	Tadeusz Niezgoda		
	.288		

„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 podpisanymi 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 zamieszcza 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 podzielony 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-

towane 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, Paryjczak 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: Fiziologia 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.

POLSKA

Białowieskie Spotkania
16-18.01.2009 Białowieża
urologia@umwb.edu.pl

Uroonkologia
8-10.05.2009 Zamość
tel. (081) 724 47 94

EBU In-Service Assessment
14.02.2009
tel. (022) 815 68 61

EBU Oral Examination
6-7.06.2009 Warszawa
tel. (022) 815 68 61

EBU Written Examination
21.11.2009 Warszawa
tel. (022) 815 68 61

38. Kongres Polskiego Towarzystwa Urologicznego
18-20.06.2009 Poznań
www.pturol.org.pl

3 Nord Easter European Meeting EAU
17-19.09.2009 Szczecin
tel. (091) 466 11 00

ZAGRANICA

6th Meeting of the European Society of Oncological Urology (ESOU)
16-18.01.2009 Stambuł, Turcja
www.uroweb.org

European Urology Forum 2009 – Challenge the Experts
7-11.02.2009 Davos, Szwajcaria
www.uroweb.org

9th International Congress of Andrology
7-10.03.2009 Barcelona, Hiszpania
www.ica2009.com

24th Annual EAU Congress
17-21.03.2009 Sztokholm, Szwecja
www.eaustockholm2009.org

Focal Therapy and Imaging in Prostate & Kidney Cancer
10-13.06.2009 Amsterdam, Holandia
www.focaltherapy.org

3rd International Consultation on Sexual Medicine
20-22.06.2009 Paryż, Francja
consulturo@aol.com

30th SIU Congress
13.09.2009 Szanghaj, Chiny
www.siucongress.org

61st Annual Congress of the German Society of Urology (DGU)
16-19.09.2009 Drezno, Niemcy

Embracing Excellence in Prostate, Bladder and Kidney Cancer
27-29.11.2009 Barcelona, Hiszpania
emuc-meeting2009@congressconsultants.com



**polskie
towarzystwo
urologiczne**

XXXIX KONGRES NAUKOWY POLSKIEGO TOWARZYSTWA UROLOGICZNEGO Poznań, 18-20 czerwca 2009

MIEJSCE OBRAD

Międzynarodowe Targi Poznańskie, pawilon 15

WAŻNE TERMINY

- ostateczny termin zgłaszania pracy **31 stycznia 2009**
- termin wniesienia opłaty zjazdowej uprawniającej do zniżki (pod warunkiem opłacenia składki rocznej PTU w terminie) **31 marca 2009**
- termin zawiadomienia o przyjęciu lub odrzuceniu pracy **31 marca 2009**

OPŁATY KONGRESOWE

Opłata rejestracyjna	DATA WPŁYWU OPŁATY NA KONTO / WYSOKOŚĆ OPŁATY		
	Do 31.03.09	1.04. – 31.05.09	Od 1.06.09
Członkowie PTU	300	500	700
Członkowie SAU	100	500	700
Osoby nie będące członkami PTU	500		700
Pielęgniarki	100		
Osoby towarzyszące	100		
Opłata za „Wieczór PTU”	150		

WEJDŹ NA STRONĘ INTERNETOWĄ KONGRESU

www.pturo1.org.pl/kongres2009

ZAREJESTRUJ SIĘ JAKO UCZESTNIK KONGRESU!

ZGŁOŚ PRACĘ DO PROGRAMU NAUKOWEGO!