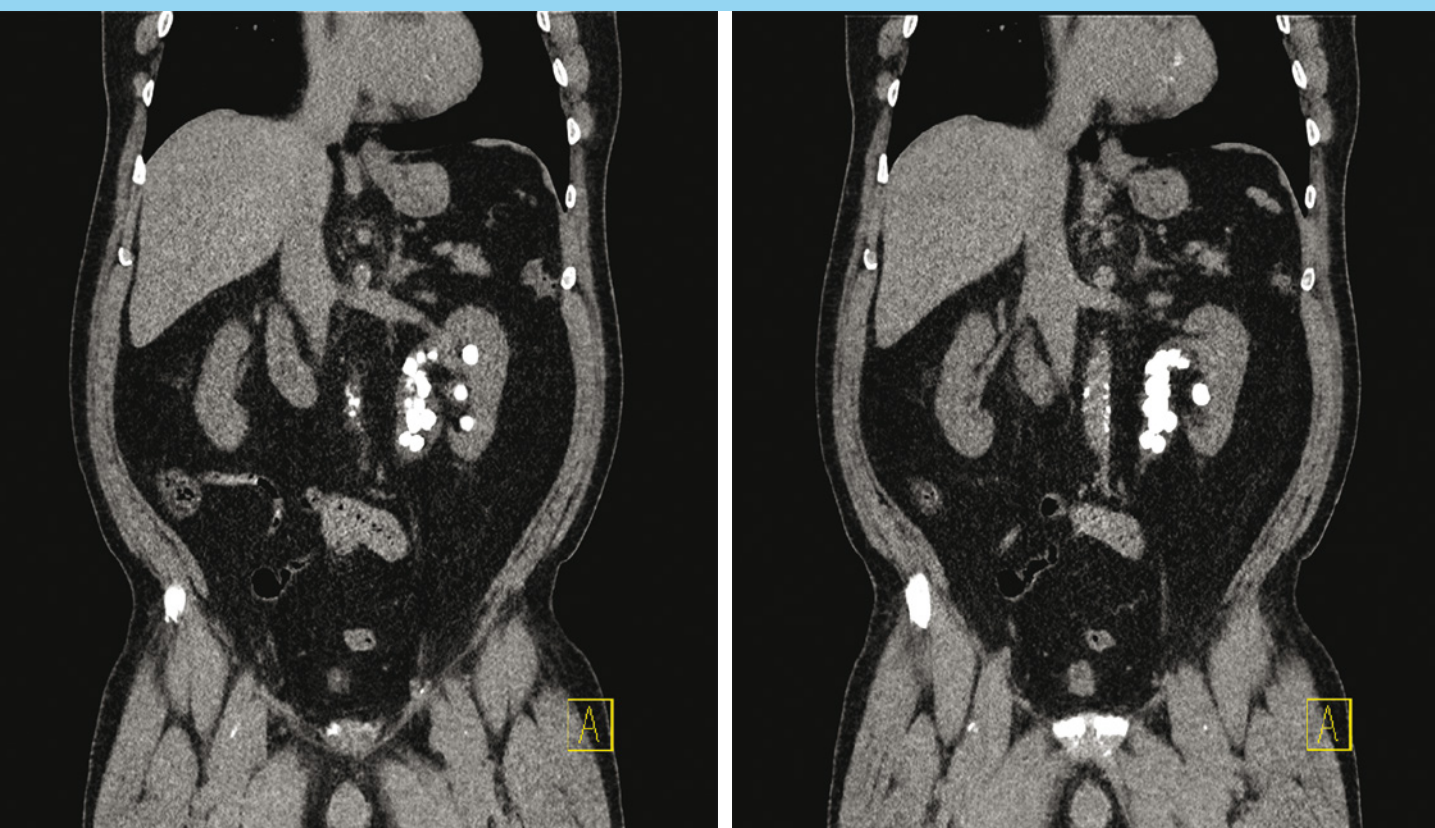


Česká urologie

CZECH UROLOGY

2021 | ročník/volume 25 | číslo/number 3 | září | ISSN 2336-5692



Časopis České urologické společnosti ČLS JEP



XGEVA®
(denosumab)

DEJTE SVÝM PACIENTŮM VÍCE ČASU BEZ KOSTNÍCH KOMPLIKACÍ* A BOLESTI¹⁻³



* Pacienti by měli být vybráni v případě, že mají očekávanou délku života delší než 3 měsíce a předpokládá se u nich vysoké riziko kostních komplikací.¹

1. Coleman R, et al. Ann Oncol.2014;25(Suppl 3):iii124-37.
2. Lipton A, et al. Eur J Cancer.2012;48:3082-92.
3. Von Moos R, et al. Eur J Cancer.2017;71:80-94.

Zkrácené informace o léčivém přípravku XGEVA®

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název přípravku: XGEVA 120 mg injekční roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje denosumabum 120 mg v 1,7 ml (70 mg/ml) roztoku. Denosumab je lidská monoklonální protilátka IgG2, která se vyrábí r-DNA technologií. **Léková forma:** Injekční roztok (injekce). **Terapeutické indikace:** Prevence kostních příhod (patologické fraktury, míšní komprese, stavy vyžadující léčbu kostí či kostní operaci) u dospělých s pokročilými malignitami postihujícími kosti. Léčba dospělých a dospívajících s vyvinutým skeletem s velkobuněčným kostním nádorem, který je neresekabilní nebo kde chirurgická resekce povede pravděpodobně k závažné morbiditě. **Dávkování a způsob podání:** Všichni pacienti, kteří nemají hyperkalcemii, mají užívat alespoň 500 mg kalcia a 400 IU vitamínu D denně. Pacienti léčení přípravkem XGEVA mají dostat příbalovou informaci a informační kartu pacienta. **Prevence kostních příhod u dospělých s pokročilými malignitami postihujícími kosti:** 120 mg přípravku XGEVA jednou za 4 týdny ve formě jednorázové subkutánní injekce do stehna, břicha nebo horní části paže. **Velkobuněčný kostní nádor (GCTB):** 120 mg přípravku XGEVA formou jednorázové subkutánní injekce jednou za 4 týdny do stehna, břicha nebo horní části paže s další dávkou 120 mg v 8. a 15. den léčby prvního měsíce terapie. **Pediatrická populace:** Přípravek XGEVA se nedoporučuje podávat dětským pacientům (do 18 let věku) s výjimkou dospívajících pacientů (ve věku 12–17 let) s vyvinutým skeletem s velkobuněčným kostním nádorem, dávkování je stejné jako u dospělých. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku. Těžká, neléčená hypokalcemie. Nezhojené léze po stomatochirurgickém výkonu nebo chirurgickém výkonu v dutině ústní. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Hypokalcemie:** Před zahájením léčby je třeba upravit preexistující hypokalcemii. Hladinu vápníku je třeba monitorovat před úvodní dávkou přípravku XGEVA, do dvou týdnů po úvodní dávce a při výskytu suspektních příznaků hypokalcemie nebo v případě rizikových faktorů pro hypokalcemii. Hypokalcemii jsou více ohroženi pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo pacienti dialyzovaní. U těchto pacientů bylo též pozorováno průvodní zvýšení hladiny parathormonu. **Osteonekróza čelisti (osteonecrosis of the jaw, ONJ):** ONJ byla hlášena často. Před léčbou denosumabem by pacienti měli podstoupit preventivní zubní prohlídku s individuálním posouzením přínosu a rizika léčby a zvážení rizikových faktorů. Léčba má být odložena u pacientů s nezhojenými lézemi měkké tkáně v ústech. Všem pacientům je třeba doporučit, aby chodili na pravidelné zubní prohlídky a hlásili jakékoli orální příznaky (kývání zubů, bolest, otok, vředy, sekrece). Invazivní zákroky v dutině ústní mají být během léčby prováděny pouze po pečlivém posouzení a nemají se provádět v době blízké podání přípravku XGEVA. **Osteonekróza zevního zvukovodu:**

Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených denosumabem, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha. **Atypické zlomeniny femuru:** Byly zaznamenány atypické zlomeniny femuru v subtrochanterické a diafyzální oblasti femuru; vyskytly se také u pacientů s některými komorbiditami (např. nedostatek vitamínu D, revmatoidní artritida, hypofosfatázie) a u pacientů užívajících některé léky (např. bisfosfonáty, glukokortikoidy, inhibitory protonové pumpy). U pacientů se zlomeninou diafýzy femuru léčebný přípravek XGEVA je třeba vyšetřit kontralaterální femur. **Hyperkalcemie po přerušení léčby u pacientů s velkobuněčným kostním nádorem a pacientů s rostoucím skeletem:** Klinicky významná hyperkalcemie byla hlášena týdnů až měsíců po přerušení léčby. **Jiné:** Pacienti léčení přípravkem XGEVA nemají být současně léčení jinými léčivými přípravky obsahujícími denosumab (k léčbě osteoporózy) nebo bisfosfonáty. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Žádné studie interakcí nebyly provedeny. V klinických studiích byl přípravek XGEVA podáván v kombinaci se standardní protinádorovou léčbou a pacientům užívajícím dříve bisfosfonáty. Nebyly zjištěny žádné klinicky významné změny sérové koncentrace nebo farmakodynamiky denosumabu. Fertilita, těhotenství a kojení: XGEVA se nedoporučuje podávat v těhotenství a ženám ve fertilním věku nepoužívajícím antikoncepční prostředky. Není známo, zda se denosumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je třeba se rozhodnout, zda ustoupit od kojení nebo zda nepodávat přípravek XGEVA, přičemž je nutno brát v úvahu přínos kojení pro novorozence/kojence a přínos léčby pro pacientku. **Nežádoucí účinky:** * Velmi časté: dušnost, průjem, hypokalcemie, muskuloskeletální bolest; časté: hypofosfatémie, extrakce zubu, hyperhidróza, osteonekróza čelisti čelisti, nová primární malignita; méně časté: hyperkalcemie po přerušení léčby u pacientů s velkobuněčným kostním nádorem, atypická fraktura femuru, lichenoidní erupce způsobené léky; vzácné: hypersenzitivita na léčivou látku, anafylaktické reakce; s neznámou frekvencí: osteonekróza zevního zvukovodu. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Chraňte před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/11/703/001-003. **Datum revize textu:** 11. června 2020.

Před předepsáním přípravku se, prosím, seznámte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci prevence kostních příhod u dospělých pacientů s nádorovým onemocněním s osteolytickými, osteoblastickými nebo smíšenými kostními metastázami solidních tumorů.

* Všimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku.

SC-CZ-AMG162-00194

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

AMGEN®
Oncology

Amgen s.r.o.
Klimentská 46, 110 02 Praha 1
tel.: +420 221 773 500, www.amgen.cz
CZ-XGT-1020-00005

výroční konference ČUS ČLS JEP

20. – 21. října 2021 | On-line formát | Registrace od 1. června 2021

Pořadatel konference:

Česká urologická společnost ČLS JEP



Organizační zajištění:

4Education s.r.o.

4Education

Obsah

Editorial

Libor Zámečník 172

VIDEO

Naše technika roboticky asistované radikální cystektomie u žen
Miroslav Štursa 173

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

„Warning time“ a jeho role v medikamentózní léčbě pacientů s hyperaktivním močovým měchýřem
Roman Zachoval, Jan Krhut 175

Postnatální aktivace hypotalamo-hypofyzo-gonadální osy (minipuberta) a nesestouplé varle
Vojtěch Fiala, Zuzana Jirásková, Marcel Drlík, Anna-Marie Rappová, Alžběta Kantorová, Radim Kočvara 182

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Peroperační histologie během roboticky asistované radikální prostatektomie s lymfadenektomií: studie proveditelnosti
Vladimír Študent ml., Daniela Kurfürstová, Daniela Skanderová, Zuzana Seifriedová, Ondřej Česák, Hana Študentová, Dana Purová, Vladimír Študent 193

Pozícia laparoskopie v operačnej terapii urolitiázy
Michaela Motolová 204

KAZUISTIKY

Vzácný případ benigní hyperplazie prostaty s rozsáhlou fibrolipomatózní metaplazií stromatu
Michaela Krajíčková, Zuzana Špůrková, Michal Kotlář 213

INFORMACE

Novinky z konference KNOU 2021
Marko Babjuk, Veronika Črepová 218



Kdo zdravě spí,
zdravě žije



MINIRIN Melt®

● PRODLUŽUJE

délku prvního nepřerušného spánku o více než 2 hodiny^{1,2}

● SNIŽUJE

noční produkci moči^{1,2}

● REDUKUJE

počet nykturií nejméně o polovinu u 46 % žen² a 34 % mužů¹



Zkrácený souhrn údajů o přípravku. Minirin Melt 60 mikrogramů perorální lyofilizát, Minirin Melt 120 mikrogramů perorální lyofilizát.
Složení: Minirin Melt 60 mikrogramů/120 mikrogramů obsahuje 60 mikrogramů /120 mikrogramů desmopressinu ve formě desmopressini acetat. **Léková forma:** Perorální lyofilizát.
Indikace: léčba centrálního diabetu insipidu (CDI) a primární noční enurézy (PNE) u pacientů (od 5 let) s normální schopností koncentrovat moč. Symptomatická léčba případů nykturie dospělých, spojené s noční polyurií. **Dávkování:** CDI: celková denní dávka 120 mikrogramů až 720 mikrogramů, počáteční dávka 60 mikrogramů třikrát denně, udržovací dávka 60 až 120 mikrogramů třikrát denně. PNE: počáteční dávka 120 mikrogramů před spaním, není-li dávka účinná lze zvýšit na 240 mikrogramů. V případě příznaků retence vody a/nebo hyponatremie je třeba léčbu přerušit a dávku upravit. Nykturie: doporučená denní dávka je 60 mikrogramů před spaním, po jednom týdnu lze zvýšit na 120 mikrogramů a následně postupně na 240 mikrogramů, vždy v týdenních intervalech. **Kontraindikace:** habituální nebo psychogenní polydipsie, srdeční insuficience, renální insuficience a ostatní stavy vyžadující léčbu diuretiky, hyponatremie, SIADH, hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Při léčbě primární noční enurézy a v indikaci nykturie musí být příjem tekutin v období mezi 1 hodinou před podáním přípravku a 8 hodin po jeho podání omezen. Celkový příjem tekutin za tuto dobu nemá přesáhnout 0,2 l. Léčba bez doprovodného omezení příjmu tekutin může vést k retenci vody a/nebo hyponatremii. U starších pacientů a pacientů s nízkými hladinami sodíku v séru se může vyskytovat zvýšené riziko hyponatremie. Před začátkem léčby se má vyloučit těžká dysfunkce močového měchýře a obstrukce vývodu. Nedoporučuje se zahajovat léčbu u pacientů starších 65 let. Jestliže se lékař u takového pacienta rozhodne uskutečnit léčbu desmopresinem, musí před zahájením této léčby u něj změřit hladinu sodíku v séru a 3 dny po jejím zahájení či po zvýšení dávky měření zopakovat a provádět je také během léčby, kdykoliv to bude považovat za nutné. **Nežádoucí účinky:** Dospělí: velmi časté (≥1/10): bolest hlavy. Časté (≥1/100 až <1/10): hyponatremie, závrať, hypertenze, nauzea, bolest břicha, průjem, zácpa, zvracení, (HLT) syndrom močového měchýře a uretrální syndrom, otoky, únava. Méně časté (≥1/1000 až <1/100): Insomnie, somnolence, parestzie, poruchy vidění, vertigo, palpitace, ortostatická hypotenze, dyspnoe, dyspepsie, (HLT), nadýmání, flatulence a distenze, pocení, pruritus, vyrážka, kopřivka, křeče svalů, myalgie, malátnost, bolest na hrudi, chřipce podobné onemocnění, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení jaterních enzymů, hypokalemie. Děti a dospívající: časté (≥1/100 až <1/10): bolest hlavy. Méně časté (≥1/1000 až <1/100): ovlivnění lability, agrese, bolest břicha, nauzea, zvracení, průjem, (HLT) syndrom močového měchýře a uretrální syndrom, periferní otoky, únava. **Významné interakce:** nesteroidní protizánětlivé léky zvyšují pravděpodobnost retence vody a hyponatremie. Látky, u nichž existuje podezření, že uvolňují antidiuretický hormon (tricyklická antidepresiva, selektivní inhibitory serotoninové reabsorpce, chlorpromazin, karbamazepin), mohou způsobovat sčítání antidiuretického účinku, vedoucí ke zvýšenému riziku retence tekutin/hyponatremie. Souběžná léčba loperamidem může mít za následek trojnásobné zvýšení koncentrace desmopressinu v séru, což může vést ke zvýšenému nebezpečí retence vody či hyponatremie. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Při předepisování desmopressinu těhotným ženám je nutná opatrnost. Množství desmopressinu vyloučeného do mateřského mléka je značně nižší, než je potřebné k ovlivnění diurézy. **Obsah balení:** 10, 30, 100 perorálních lyofilizátů. **Zvláštní opatření pro uchování:** Přípravek uchovávejte v původním obalu, aby byl chráněn před světlem a vlhkem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Ferring-Léčiva, a.s., K Rybníku 475, 252 42 Jesenice u Prahy, ČR. **Registrační číslo:** Minirin Melt 60 mikrogramů: 56/358/05-C; Minirin Melt 120 mikrogramů: 56/359/05-C. **Datum revize textu:** Minirin Melt 60 mikrogramů/120 mikrogramů: 23. 5. 2018. Podrobnější informace v SPC textu nebo na adrese firmy. Lék k vnitřnímu užití. **Přípravek je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:** FERRING Pharmaceuticals CZ, s.r.o., K Rybníku 475, 252 42 Jesenice u Prahy, telefon: 234 701 333.

Reference: 1. Mattiasson A. BJU Int 2002; 89: 855–862. 2. Lose G. AM J Obstet Gynecol 2003; 189: 1106–1113.

Content

Editorial

Libor Zámečník 172

VIDEO

-  Our technique of robot-assisted radical cystectomy in women
Miroslav Štursa 173

REVIEW ARTICLES

Warning time and his role in the conservative treatment of overactive bladder
Roman Zachoval, Jan Krhut 175

Postnatal activation of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis (minipuberty) and undescended testicle
Vojtěch Fiala, Zuzana Jirásková, Marcel Drlík, Anna-Marie Rappová, Alžběta Kantorová, Radim Kočvara 182

ORIGINAL ARTICLES

Peroperative histology during robotic-assisted radical prostatectomy with lymphadenectomy: a feasibility study
Vladimír Študent ml., Daniela Kurfürstová, Daniela Skanderová, Zuzana Seifriedová, Ondřej Česák, Hana Študentová, Dana Purová, Vladimír Študent 193

The place of laparoscopy in the surgical treatment of urolithiasis
Michaela Motolová 204

CASE REPORT

Rare case of benign prostatic hyperplasia with extensive fibrolipomatous metaplasia of the prostatic stroma
Michaela Krajičková, Zuzana Špůrková, Michal Kotlář 213

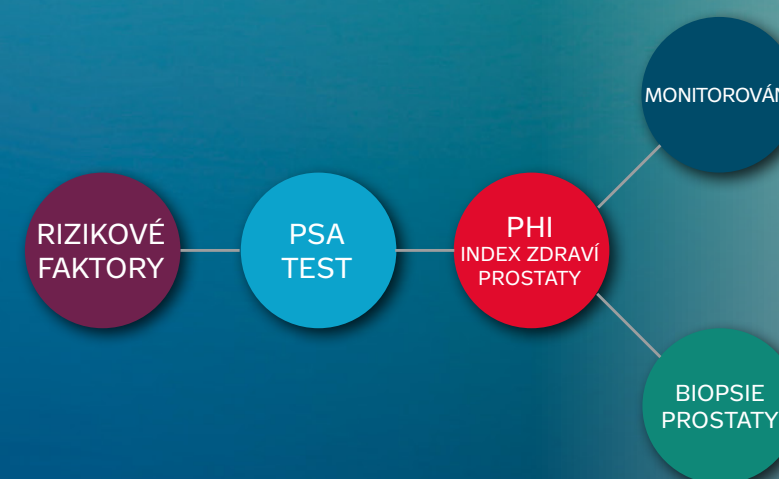
INFORMATION

News from the 2021 KNOU conference
Marko Babjuk, Veronika Črepová 218

Index zdraví prostaty

VÁM POMŮŽE ROZHODNOUT

- výrazně zpřesňuje diagnostiku KP, zejména v tzv. šedé zóně hodnot PSA
- velmi dobře koreluje s Gleason skóre a zvyšuje klinickou specifitu detekce KP
- má široké využití v režimu aktivní surveillance
- přináší další rozhodovací kritérium pro lékaře
- snižuje počet zbytečných biopsií



I ve složitých časech ...

MYSLEME NA PREVENCI

Test **phi** může pomoci rozhodnout, jestli zvýšené hodnoty PSA znamenají riziko rakoviny prostaty a jestli je nutné podstoupit biopsii.



ŠÉFREDAKTOR / EDITOR-IN-CHIEF

prof. MUDr. Milan Hora, Ph.D., MBA / Urologická klinika LF UK a FN Plzeň

VÝKONNÁ REDAKČNÍ RADA / EXECUTIVE EDITORIAL BOARD

doc. MUDr. Ladislav Jarolím, CSc. / Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol Praha

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

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

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

prof. MUDr. Roman Zachoval, Ph.D., MBA / Urologické oddělení FTN Praha

REDAKČNÍ RADA / EDITORIAL BOARD

prof. MUDr. Marko Babjuk, CSc. / Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

prof. MUDr. Miloš Brodák, Ph.D. / Urologická klinika LF a FN Hradec Králové

doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D. / Onkologické oddělení FTN Praha

doc. MUDr. Jan Doležel, Ph.D. / Oddělení onkologické urologie, Masarykův onkologický ústav Brno

prof. dr hab. n. med. Tomasz Drewa, FEBU / Urology Department, Nicolaus Copernicus Hospital, Bydgoszcz, Poland

prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc., FCMA / Urologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

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

doc. MUDr. Richard Fiala, CSc., FEBU, FRCS / Altnagelvin Area Hospital Western Health and Social Care Trust, Londonderry, UK

doc. MUDr. Robert Grill, Ph.D. / Urologická klinika 3. LF UK a FNKV Praha

prof. MUDr. Tomáš Hanuš, DrSc. / Urologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

doc. MUDr. Jiří Heráček, Ph.D., MBA / Urologické oddělení ÚVN, Praha

prof. MUDr. Ondřej Hes, Ph.D. / Šiklův patologicko-anatomický ústav, LF UK a FN Plzeň

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

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

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

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

MUDr. Michaela Matoušková / Urocentrum Praha

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Česká urologie

2021 – ročník/volume 25

ISSN 2336–5692

www.czechurol.cz

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

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

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

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

Rukopisy: Posílejte prostřednictvím redakčního systému ACTAVIA na webových stránkách

www.czechurol.cz nebo do redakce na Mgr. Zdeňka Bartáková, bartakova@solen.cz

Grafická úprava a sazba: Aneta Dřešňová, DTP Solen

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

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

Redakční uzávěrka tohoto čísla: 8. 9. 2021

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



...stihnete všechno?

Zkrácená informace o léčivém přípravku Emselex

Název léčivého přípravku: Emselex 7,5 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním. Emselex 15 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním. **Složení a léková forma:** Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 7,5 mg nebo 15 mg darifenacinu. **Indikace:** Symptomatická léčba nutkavé inkontinence a/nebo zvýšená frekvence močení a naléhavost močení, která se může vyskytnout u dospělých pacientů se syndromem hyperaktivního močového měchýře. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí: Doporučená zahajovací dávka je 7,5 mg denně. Za dva týdny od zahájení léčby by měli být pacienti znovu vyšetřeni. U pacientů, kteří vyžadují větší zmírnění příznaků, je možné podle individuální odpovědi denní dávku zvýšit na 15 mg denně. **Pediatrická populace:** Podávání Emselexu dětem do 18 let se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje. **Porucha funkce jater:** Pacienti se středně zhoršenou funkcí jater (Child Pugh B) by měli být léčeni pouze v případě, pokud přínos léčby převáží její riziko a dávka by měla být omezena na 7,5 mg jednou denně. **Způsob podání:** Emselex je určen k perorálnímu podání. Tablety se užívají jednou denně a zapíjí se tekutinou. Mohou se užívat s jídlem nebo nalačno, musí se polykat celé, nekousou se, nedělí se, ani se nedrtí. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Retence moče. Žaludeční retence. Nekorigovaný glaukom úzkého úhlu. Myasthenia gravis. Závažné poškození jaterních funkcí (Child Pugh C). Závažná ulcerózní kolitida. Toxický megakolon. **Souběžná léčba účinnými inhibitory CYP3A4.** **Zvláštní upozornění a opatření:** Emselex musí být podáván opatrně pacientům s autonomní neuropatií, hiátovou hernií, klinicky významnou obstrukcí vyprazdňování močového měchýře, rizikem retence moče, závažnou zácpou nebo obstrukčními poruchami v zaživacím traktu (např. stenózou pyloru), pacientům léčených pro glaukom s úzkým úhlem. Před zahájením léčby Emselexem je nutné vyšetřit jiné případy častého močení (srdeční selhání nebo onemocnění ledvin). U pacientů s rizikem snížení gastrointestinální motility, gastro-ezofageálního refluxu a/nebo u pacientů, kteří užívají současně léky (perorální bisfosfonáty), které mohou vyvolat nebo exacerbovat esofagitidu, musí být Emselex podáván velmi opatrně. Antimuskarinika musí být předepisována s obezřetností pacientům s preexistujícími srdečními chorobami. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Darifenacin je přednostně metabolizován cytochromem P450, enzymy CYP2D6 a CYP3A4. Inhibitory těchto enzymů mohou proto zvyšovat expozici k darifenacinu. Účinné inhibitory CYP2D6 jsou např. paroxetin, terbinafin, cimetidin nebo chinidin. Středně silné inhibitory CYP3A4 jsou např. erytromycin, klaritromycin, telitromycin, flukonazol a grapefruitový džus. Darifenacin nesmí být podáván společně s účinnými inhibitory CYP3A4, jako jsou např. inhibitory proteázy (např. ritonavir), ketokonazol a itraconazol. Také je třeba se vyvarovat podávání účinných inhibitorů P-glykoproteinu, např. cyklosporinu nebo verapamilu. Látky, které indukují CYP3A4 pravděpodobně sníží plazmatické koncentrace darifenacinu (např. rifampicin, karbamazepin, barbituráty a třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum)). Vliv darifenacinu na jiné léčivé přípravky: Darifenacin je středně silným inhibitorem enzymu CYP2D6. Při současném podávání darifenacinu s léky, které jsou přednostně metabolizovány CYP2D6 a které mají úzkou terapeutickou šíři, např. flekainid, thioridazin nebo tricyklická antidepresiva, jako je imipramin, je nutná zvýšená opatrnost. Souběžná aplikace léčivých přípravků, které mají antimuskarinové účinky, jako je oxybutynin, tolterodin a flavoxát, může vyvolat zesílení terapeutických a nežádoucích účinků. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o vlivu darifenacinu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku je nutné informovat o neexistenci fertilitních údajů a Emselex smí být podán pouze po zvážení individuálních rizik a prospěchu. K dispozici jsou pouze omezené údaje o užití darifenacinu u těhotných žen. Podávání přípravku Emselex se v těhotenství nedoporučuje. Není známo, zda se darifenacin vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Emselex může způsobovat závratě a rozmazané vidění, nespavost nebo ospalost. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Zácpa, suchov v ústech. Časté: Bolest hlavy, suchost očí, suchost nosní sliznice, bolest břicha, nauzea, dyspepsie. Méně časté: Infekce močových cest, nespavost, abnormální myšlení, závratě, dysgeuzie, somnolence, abnormální vidění včetně rozmazaného vidění, hypertenze, dyspnoe, kašel, rinítida, nadýmání, průjem, tvorění vředů v ústech, vyrážka, suchost kůže, svědění, hyperhidróza, retence moči, onemocnění močových cest, bolest v oblasti močového měchýře, erektilní dysfunkce, vaginitida, periferní otoky, astenie, otok tváře, otoky, zvýšené hladiny aspartátaminotransferázy a alaninaminotransferázy, poranění. Není známo: Angioedém. **Předávkování:** Předávkování darifenacinem může potenciálně vést k závažným anticholinergním účinkům, které musí být léčeny adekvátně. Léčba musí být zaměřena na odstranění anticholinergních projevů, použití např. fyosostigminu může pomoci tyto projevy odstranit. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte blistry v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merus Labs Luxco S.á R.L. 26-28, rue Edward Steichen L-2540 Lucembursko. **Registrační číslo:** Emselex 7,5 mg: EU/1/04/294/001-006, EU/1/04/294/013, EU/1/04/294/015-020, EU/1/04/294/027, Emselex 15 mg: EU/1/04/294/007-012, EU/1/04/294/014, EU/1/04/294/021-026, EU/1/04/294/028. **Poslední revize SPC:** 10/2009. Výdej přípravku Emselex je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si, prosím, úplné znění Souhrnu údajů o přípravku.** Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Editorial

Milé kolegyně, milí kolegové,
je mi velkou ctí, oslovit vás všechny prostřednictvím editorialem v novém vydání České urologie. Vznikal v době, kdy jsme s úlevou konstatovali, že jsme se jako jednotlivci a zdravotnická zařízení „zotavili“ z nejhorší vlny pandemie onemocnění SARS-CoV-2. Snad jsme také z velké části dosáhli nápravy toho, co přinesl zákaz operování a strach pacientů přijít k lékaři. Museli jsme zvládnout emoce fyzicky i psychicky vyčerpaného personálu a hlavně pacientů, kterým byl mnohdy po dlouhou dobu odkládán operační výkon nebo vyšetření. Lze asi konstatovat, že jsme po mnoho let nic obdobného nezažili.

Škarohlídi hodnotící minulé období mezi námi říkají: „Co nás nezabilo, to nás vysílilo!“ Vím, že se to urologické obce v České republice rozhodně netýká. Sáhli jsme si na dno svých sil, ale vyšli jsme vítězně, naučili jsme se mnoho: z oboru epidemiologie, infektologie, pneumologie, IT technologií. Nikdy bychom si nepomysleli, že ze dne na den převedeme většinu svých pedagogických, ale mnohdy i léčebných aktivit do virtuálního světa. A jak vidíte, šlo to... Virtuálně se scházíme při odborných akcích, včetně výročních konferencí České urologické společnosti, a dokonce se nám zjednodušilo i cestování na odborná sympozia a aktivity v zahraničí – na cestování po síti není třeba cestovního pasu ani očkovacího průkazu.

Právě při této příležitosti jsem si uvědomil, jak je vhodné, aby každá odbornost zahrnovala

všechny generace lékařů. Ti, co „něco“ v urologii pamatují, mají velké praktické zkušenosti z medicíny, mnoho odoperovaných pacientů, velkou kartotéku a mnoho ambulantních bodů za sebou. Třebaže někdy nehovoří výborně několika světovými jazyky, mohou přispět k růstu oboru právě těmi zkušenostmi. Slouží jim ke cti, pokud je chtějí předávat. Stejně tak je výborné, pokud jsou v našich pracovních kolektivech ti, kteří vládou nejmodernějšími informačními a komunikačními technologiemi a díky svému „elektronickému rozhledu“ nás stárnoucí upozorňují na to, kde se objevila další nová odborná doporučení a články. Nehledě k tomu, že jsou mnohdy těmi hybateli pokroku a zavádění nových metod na urologických pracovištích. Jako všude v přírodě a ve společnosti je zdravá symbióza zásadní – tedy aby všechny skupiny pochopily, čím mohou posloužit, a naopak, od koho a co se naučit.

Chci popřát nám všem do dalších měsíců urologická pracoviště bez uzávěrů, jen s urologickými pacienty, mnoho zdraví a optimální symbiózu v kolektivech. A ač to možná zní proklamačně, věřte, že: #ceskaurologietozasezvladne.

MUDr. Libor Zámečník, Ph.D.
Urologická klinika VFN a 1. LF UK
Ke Karlovu 6, 128 08 Praha 2
libor.zamecnik@vfn.cz
V Praze, 3. září 2021



Naše technika roboticky asistované radikální cystektomie u žen

Our technique of robot-assisted radical cystectomy in women

Miroslav Štursa

Urologické oddělení, Nemocnice Nový Jičín, a. s., člen skupiny AGEL, Nový Jičín

Došlo: 7. 2. 2021

Přijato: 12. 5. 2021

Kontaktní adresa:

MUDr. Miroslav Štursa
Urologické oddělení, Nemocnice Nový Jičín, a. s.,
člen skupiny AGEL
Purkyňova 2 138/16, 741 01 Nový Jičín
e-mail: miroslav.stursa@seznam.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Autoři prohlašují, že zpracování tohoto článku nebylo podpořeno žádnou společností.

SOUHRN

Štursa M. Naše technika roboticky asistované radikální cystektomie u žen.

Úvod: Radikální cystektomie je standardem v léčbě invazivního karcinomu močového měchýře. S rozvojem minimálně invazivních technik se roboticky asistované procedury dostávají do popředí v řadě chirurgických přístupů a ne jinak je tomu u řady urologických, převážně náročných onkologických operací. Mezi ně patří i radikální cystektomie.

Materiál a metody: Na videu prezentujeme průběh operace u 43leté pacientky s infiltrujícím karcinomem močového měchýře (histologicky se sarkomatoidní složkou). Roboticky asistovaná radikální cystektomie u žen (přední exenterace) je



provedena na přístroji poslední generace DaVinci Xi. Průběh je rozfázován do tří základních fází:

1. fáze rozšířené pánevní lymfadenektomie,
2. fáze resekční – cystektomie, hysterektomie, adnexektomie a resekce přední poševní stěny,
3. fáze rekonstrukce – v tomto případě kompletní intrakorporální konstrukce ortotopické neoveziky dle Studera.

Výsledky: Délka výkonu 475 minut, krevní ztráty 600 ml.

Histologicky: sarkomatoidní uroteliální karcinom pT2a pN0 (21 uzlin negat), R0 resekce.

Komplikace – pooperačně paralýza střevní, přechodné zavedení nazogastrální sondy. Propuštěna 15. pooperační den.

Závěr: Radikální cystektomie je náročná procedura zatížena vysokou morbiditou, mnohdy i mortalitou a kvalita chirurgického výkonu je principiální a kritická pro její úspěch. Roboticky asistovaná radikální cystektomie je ve většině parametrů plně srovnatelná s otevřenou radikální cystektomií. A právě potenciální snížení morbidity a zlepšení fáze rekonvalescence je hlavním benefitem robotické procedury. Z literatury by další výhodou měly být nižší krevní ztráty a potřeby krevních transfuzí, zkrácení doby hospitalizace. Nevýhody jsou především delší operační čas a vyšší náklady. Roboticky asistovaná radikální cystektomie je bezpečná procedura srovnatelná s otevřenou cystektomií hlavně ve smyslu onkologických výsledků, s řadou benefitů, ale i nevýhod. Nicméně platí zde dvojnásob, že výběr metody neovlivňuje závěry a výsledky tak signifikantně jako kvalita chirurga samotného.

KLÍČOVÁ SLOVA

Karcinom močového měchýře, radikální cystektomie, robotická operativa.

SUMMARY

Štursa M. Our technique of robot-assisted radical cystectomy in women.

Introduction: Radical cystectomy is a standard method in treating invasive bladder cancer. With the development of minimally invasive techniques, robot-assisted procedures are coming to the fore in numerous surgical approaches, which is also the case for a number of urological, predominantly

challenging oncological procedures. These also include radical cystectomy.

Material and methods: A video is presented of a 43-year-old female patient with muscle-invasive bladder cancer (histologically with a sarcomatoid component) undergoing surgery. Robot-assisted radical cystectomy in women (anterior exenteration) is performed using the latest generation DaVinci Xi robot. The procedure consists of three fundamental phases:

1. the phase of extended pelvic lymph node dissection;
2. the resection phase – cystectomy, hysterectomy, adnexectomy, and anterior vaginal wall resection;
3. the reconstruction phase – in this case, complete intracorporeal orthotopic neobladder construction according to Studer.

Results: Duration of procedure 475 minutes, blood loss 600 ml.

Histologically: sarcomatoid urothelial carcinoma pT2a pN0 (21 negative nodes), R0 resection

Complications: bowel paralysis postoperatively; a nasogastric tube inserted temporarily. She was discharged on postoperative day 15.

Conclusion: Radical cystectomy is a challenging procedure burdened with high morbidity and even mortality, and the quality of surgical performance is essential and critical for its outcome. Robot-assisted radical cystectomy is, in most parameters, fully comparable with open radical cystectomy. And it is the potential reduction in morbidity and improved recovery period that is the main benefit of robotic surgery. Based on the literature, other advantages should be lower blood loss, less need for blood transfusions, and shorter length of hospital stay. Disadvantages particularly include longer operative time and higher costs. Robot-assisted radical cystectomy is a safe procedure comparable with open cystectomy, particularly in terms of oncological outcomes, while having a number of benefits as well as disadvantages. However, it is particularly true that the choice of method does not affect the outcomes as significantly as does the quality of the surgeon.

KEY WORDS

Bladder cancer, radical cystectomy, robotic surgery.

„Warning time“ a jeho role v medikamentózní léčbě pacientů s hyperaktivním močovým měchýřem

Warning time and his role in the conservative treatment of overactive bladder

Roman Zachoval¹, Jan Krhut²

¹Urologická klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

²Urologická klinika Lékařské fakulty Ostravské Univerzity a Fakultní nemocnice, Ostrava

Došlo: 12. 5. 2021

Přijato: 20. 7. 2021

Kontaktní adresa:

prof. MUDr. Roman Zachoval, Ph.D., MBA
Urologická klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice
Videňská 800, 140 59 Praha 4
e-mail: roman.zachoval@ftn.cz

Střet zájmu: Jedná se o nezávislý článek.

Prohlášení o podpoře: Zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

Hlavní stanovisko práce: „Warning time“ je jedním z nověji stanovovaných parametrů hodnotících závažnost syndromu hyperaktivního močového měchýře. K posouzení jeho významu bude nutné standardizovat metodiku stanovení a provést validní klinické studie.

The major statement: Laparoscopic surgery is an effective tool to manage large and complex kidney/ureteral stones, just like it is in the cases of upper urinary tract abnormalities. Simultaneously it allows adjunctive procedures in the same session. It complements legitimately other minimally invasive procedures.

SOUHRN

Zachoval R, Krhut J. „Warning time“ a jeho role v medikamentózní léčbě pacientů s hyperaktivním močovým měchýřem.

Cíl: Cílem práce bylo zjistit význam „warning time“ při hodnocení efektivity léčby syndromu hyperaktivního močového měchýře.

Materiál a metoda: V databázi PubMed byly vyhledány všechny relevantní klinické studie hodnotící warning time při medikamentózní terapii hyperaktivního močového měchýře.

Výsledky: Byly nalezeny čtyři klinické studie hodnotící celkem tři preparáty pro léčbu hyperaktivního močového měchýře. Ve všech studiích bylo zjištěno prodloužení hodnoty „warning time“ u studijního preparátu oproti placebo, z toho ve třech statisticky významně. Ve všech studiích byla použita jiná metodika stanovení hodnoty „warning time“.

Závěr: Medikamentózní léčba hyperaktivního močového měchýře vede k významnému prodloužení „warning time“. K posouzení významu tohoto parametru bude nutno standardizovat metodiku stanovení a provést více prospektivních kontrolovaných klinických studií.

KLÍČOVÁ SLOVA

„Warning time“, hyperaktivní močový měchýř, inkontinence moči, urgency.

SUMMARY

Zachoval R, Krhut J. Warning time and his role in the conservative treatment of overactive bladder.

Aim: The aim of this study was to determine the significance of warning time for the evaluation of treatment efficacy of overactive bladder syndrome.

Methods: The PubMed database was searched for all relevant clinical studies evaluating warning time for the medicamentous treatment of overactive bladder.

Results: Four clinical studies evaluating three different drugs for the treatment of overactive bladder were found. The value of warning time increased in active arms compared to placebo in all studies, in three of them significantly. Various methods of evaluating warning time were used in the studies.

Conclusions: Medicamentous treatment of overactive bladder leads to the significant increase of warning time. More clinical studies with a standardized method of evaluation must be performed to determine a role of warning time in the assessment of overactive bladder treatment.

KEY WORDS

Warning time, overactive bladder, urinary incontinence, urgency.

.....

ÚVOD

Hyperaktivní močový měchýř (OAB – overactive bladder) je jedním z nejčastěji se vyskytujících syndromů v populaci, vyskytuje se až u 16 % mužů a žen starších 40 let a významně často se vyskytuje i u mladší věkové skupiny (1). Jeho příčina je často idiopatická a souvisí nejspíše s degenerativními změnami v oblasti dolních močových cest. Často se vyskytuje i u pacientů s neurologickými a některými dalšími onemocněními. Postihuje tak velkou část populace, včetně nemalé skupiny pacientů v produktivním věku, u které nejen významně snižuje kvalitu života, ale rovněž vede ke zvýše-

né morbiditě (2). Včasná diagnostika a následná adekvátní léčba má zásadní vliv na zdraví a kvalitu života pacientů s OAB. Základní kámen léčby představuje medikamentózní terapie, kterou v současné době tvoří především preparáty ze skupiny anticholinergik a β 3-sympatomimetik (3). Efekt těchto preparátů byl v minulosti jednoznačně prokázán v celé řadě multicentrických prospektivních, randomizovaných, placebem kontrolovaných studií (4). Nejčastěji hodnocenými parametry byly výskyt urgencí a jejich jednotlivých stupňů, urgentní inkontinence, frekvencí a nykturií. Mezi parametry méně často hodnocené, ale významné pro pacienty, patří tzv. „warning time“. Termín „warning time“ (WT), jehož oficiální český ekvivalent neexistuje, označuje dobu mezi nástupem urgencye a spontánní mikcí, či únikem moči.

Ovlivnění WT má pro pacienty zásadní význam, protože vyjadřuje možnost prodloužení času, který pacient má na vyhledání toalety, aniž by došlo k pomočení. Cílem této práce bylo zjistit, u kterých preparátů a s jakými výsledky byl v rámci klinických studií WT hodnocen.

METODIKA

V databázi PubMed byly pomocí klíčových slov (warning time, overactive bladder, oxybutinin, propiverine, trospium chloride, tolterodine, fesoterodine, darifenacin a mirabegron) vyhledány všechny relevantní klinické studie.

VÝSLEDKY

WT byl v rámci klinických studií hodnocen u tří preparátů: darifenacinu, oxybutininu a solifenacinu, v případě darifenacinu byly provedeny dvě a v případě oxybutininu a solifenacinu jedna validní klinická studie (souhrn výsledků všech klinických studií uvádí tabulka 2).

Darifenacin

Jako první byla v roce 2005 publikována multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem

Tab. 1. Škála PPIUS

Tab. 1. PPIUS scale

0	Žádné nucení	Necítil/a jsem potřebu vyprázdnit močový měchýř, ale vymočil/a jsem se z jiných důvodů.
1	Mírné nucení	Mohl/a jsem močení oddálit tak dlouho, jak bylo nutné, bez obav z pomočení.
2	Středně silné nucení	Mohl/a jsem močení na krátkou chvíli oddálit bez obav z pomočení.
3	Silné nucení	Močení jsem nemohl/a oddálit, ale musel/a jsem spěchat na toaletu, abych se nepomočil/a.
4	Urgentní únik moči	Pomočil/a jsem se před příchodem na toaletu.

Tab. 2. Souhrn výsledků klinických studií

Tab. 2. Summary of the clinical trials results

	WT před léčbou	WT na konci studie	zlepšení na konci studie	prokázaná statistická významnost účinnosti látky oproti placebu
darifenacin 2005	4,7 minuty	5,7 minuty	22,50 %	ano
placebo	9,3 minuty	7,5 minuty	-18,90 %	
darifenacin 2006	4,38 minuty	6,18 minuty	41,80 %	ne
placebo	4,74 minuty	5,38 minuty	18,40 %	
oxybutinin	44 sekund	54 sekund	22,73 %	ano
elektrostimulace	41 sekund	72 sekund	75,61 %	ano
placebo	65 sekund	66 sekund	1,54 %	
solifenacin	67,8 sekund	109,3 sekund	46,46 %	ano
placebo	65,0 sekund	77,0 sekund	18,46 %	

kontrolovaná studie s darifenacinem (5). Do této studie byli zařazeni pacienti, kteří trpěli urgencemi minimálně šest měsíců a vykazovali alespoň čtyři epizody urgencye během 24 hodin po dobu pěti dnů před zařazením do studie. Pacienti byli rozděleni do dvou terapeutických ramen v poměru 1 : 1 mezi darifenacin 30 mg jedenkrát denně a placebo. Dávka 30 mg darifenacinu byla zvolena proto, že se v té době uvažovalo o jejím běžném klinickém využití, i když v současné době je doporučena maximální denní dávka 15 mg.

K hodnocení efektivity léčby byly použity elektronické záznamy několikadenních mikčních deníků a k hodnocení samotného WT byl použit šestihodinový ambulantní záznam urgencí před zahájením léčby a při ukončení dvoutýdenní léčby. Primární proměnnou studie byla změna WT mezi začátkem a ukončením. Pacienti byli při provádění ambulantního záznamu instruováni zadržet močení co nejdéle to je možné. Po ukončení studie byl rovněž vyhodnocen podíl pacientů, u kterých se WT prodloužil o 30 % a více. Kromě WT byla hodnocena řada sekundárních proměnných, jako např. výskyt a závažnost urgencí nebo stav pacientů vzhledem

k obtížím způsobeným symptomy OAB na vizuální analogové škále.

Z 86 skrínovaných pacientů bylo do studie zařazeno 72, z toho 71 % žen, průměrný věk byl 54 let. Medián hodnoty WT při zahájení studie byl 4,7 minuty u skupiny léčené darifenacinem a 9,3 minut pro skupinu s placebem, což znamená určitou nerovnováhu mezi oběma skupinami na začátku studie. Rozdíl v rozmezí hodnot WT však nebyl na začátku studie pozorován mezi statisticky nejvýznamnější „střední“ polovinou pacientů – tj. pacientů s warning time mezi 25. a 75. percentilem. Rozmezí hodnoty WT u skupiny léčené darifenacinem představovalo 2,7–13,8 minut a u placebové skupiny 3,6–14,7 minut. Studii dokončilo celkem 66 pacientů.

Po dvoutýdenní léčbě bylo zaznamenáno signifikantně významné zlepšení všech sledovaných hodnot WT – průměru, mediánu i minimální hodnoty u pacientů léčených darifenacinem oproti placebo. WT se u skupiny léčené darifenacinem prodloužil v průměru o 22,5 %, zatímco u skupiny s placebem se snížil o 18,9 % (Graf 1). Významný rozdíl byl zjištěn i při hodnocení pacientů, u kterých

se WT zvýšil o více než 30 % – u skupiny pacientů léčených darifenacinem představoval 47 %, zatímco u placebové skupiny 20 %. Významné rozdíly mezi oběma skupinami byly rovněž zjištěny u řady sekundárních proměnných.

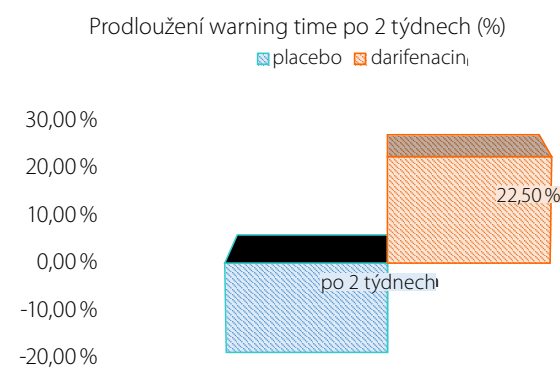
V roce 2006 byla publikována druhá multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie hodnotící WT při léčbě darifenacinem (6). Inkluzní a exkluzní kritéria byla obdobná jako v předešlé studii, léčba darifenacinem v běžně používané denní dávce 15 mg trvala 12 týdnů a pacienti obou pohlaví byli rozděleni k aktivní léčbě nebo placebo v poměru 1 : 1. WT byl měřen stopkami a zaznamenáván samotnými pacienty nepřetržitě po dobu 12 hodin v domácím prostředí. Primární proměnnou byla změna WT mezi začátkem a koncem studie, kromě toho byla hodnocena řada sekundárních proměnných.

Léčbu dle protokolu ukončilo 85 % pacientů ze 432 zařazených, mezi oběma rameny nebyl významný rozdíl v počtu pacientů, kteří studii nedokončili, ani v demografických parametrech.

Po 12 týdnech léčby bylo dosaženo zlepšení mediánu WT při léčbě darifenacinem (41,8 %) oproti placebo (18,4 %), ale toto zlepšení nedosáhlo statistické významnosti. Statisticky významného zlepšení bylo dosaženo ve skupině léčené darifenacinem oproti placebo u některých sekundárních proměnných.

Oxybutinin

V roce 2006 byla publikována tříramenná studie porovnávající oxybutinin, vaginální elektrostimulaci a placebo porovnávající vliv jednotlivých léčebných modalit na různé parametry sledované při léčbě OAB včetně WT (7). Inkluzní a exkluzní parametry byly obdobné jako v předcházejících studiích. Do studie byly zařazeny pouze ženy, které byly rozděleny rovnoměrně do všech tří ramen. Pacientky byly sledovány pomocí parametrů (epizody urgentní inkontinence, epizody urgencye a počet mikcí) získaných z mikčních deníků, čtyřdenního při baseline a dvoudenního při kontrolách během studie, která trvala 12 týdnů. Dále byl při kontrolách hodnocen WT pomocí stopek samotnými pacienty během šestihodinového sledování. Ovlivnění kvality života



	placebo	darifenacin
po 2 týdnech	-18,90 %	22,50 %

Graf 1. Porovnání mediánu hodnoty warning time v baseline a po dvou týdnech léčby při léčbě darifenacinem 30 mg denně a placebem

Graph 1. Median warning times at baseline and after two weeks of treatment with 30 mg darifenacin once daily or placebo

bylo sledováno pomocí dotazníku King's Health Questionnaire (KHQ) a na začátku a na konci studie bylo provedeno urodynamické vyšetření, kde byly hodnoceny základní parametry uroflowmetrie a plnicí a mikční cystometrie. Vaginální elektrostimulace v délce trvání 20 minut byla prováděna vaginální sondou cyklicky s frekvencí 10 Hz a intenzitou od 20 do 72 mA po dobu 12 týdnů dvakrát týdně. Oxybutinin byl podáván v dávce 3 × 2,5 mg denně, což je doporučená maximální denní dávka pro asijskou populaci, na které byla studie prováděna (pro evropskou populaci je doporučená maximální denní dávka 3 × 5 mg). Primárními proměnnými byly parametry získané z mikčních deníků a WT, sekundárními parametry byly parametry získané z dotazníku KHQ a urodynamických vyšetření.

Do studie bylo rekrutováno 82 pacientek, z nichž 74 prošlo randomizací a 68 studii dokončilo, z toho 24 v rameni s elektrostimulací, 23 v rameni s oxybutininem a 21 v rameni s placebem. Při baseline nebyly zjištěny žádné signifikantní rozdíly mezi jednotlivými rameny v demografických a anamnestických parametrech (věk, hmotnost, počet gravidit a postmenopauzální změny) ani parametrech hodnocených stran hyperaktivního močového měchýře (kromě otázek 1, 5 a 8 dotazníku KHQ).

Ve skupině léčené elektrostimulací došlo ke statisticky významnému zlepšení ve všech parametrech kromě hodnocení inkontinence a ve skupině léčené oxybutinem došlo ke statisticky významnému zlepšení WT, maximálního mikčního objemu, urgencí a frekvencí oproti placebo. WL se prodloužil ve skupině s elektrostimulací v průměru z 41 s na 72 s, ve skupině s oxybutininem z 44 s na 54 s, zatímco v placebové skupině pouze z 65 s na 66 s.

Solifenacin

V roce 2009 byla publikována studie VENUS (The Vesicare Efficacy And Safety In Patients With Urgency Study), která byla jako 12týdenní prospektivní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie se solifenacinem provedena v 61 centrech v USA (8). Inkluzní kritéria tvořila přítomnost alespoň jedné epizody urgencye za 24 hodin doprovázené nebo nedoprovázené inkontinencí moči, zaznamenané v třídením mikčním deníku. Zařazení byli jak pacienti k léčbě naivní, tak pacienti předléčení. Studijní návštěvy byly provedeny při počátku studie a po 4, 8 a 12 týdnech léčby. V případě pacientů ve skupině léčené solifenacinem byla léčba zahájena dávkou 5 mg denně a zkoušejícím bylo umožněno v případě dobré tolerance léčby dávku po čtyřech týdnech zvýšit na 8 mg denně. Pacienti byli k léčbě solifenacinem a placebem rozděleni v poměru 1 : 1.

Primární proměnnou byla změna počtu epizod urgencye za 24 hodin na konci studie oproti jejímu začátku. Dále byla hodnocena řada sekundárních proměnných, mezi které patřil i WT, který byl měřen stopkami a zaznamenáván samotnými pacienty při běžných aktivitách v rámci mikčního deníku.

Do studie bylo zařazeno 739 pacientů, 617 (83,5 %) z nich studii dokončilo. Ženy tvořily 84,2 % pacientů, průměrný věk byl 57 let.

K významnému zlepšení ve skupině léčené solifenacinem oproti skupině s placebem došlo u primárních i řady sekundárních proměnných včetně hodnoty WL. Rozdíl mezi mediány hodnoty WT na počátku studie nebyl mezi oběma skupinami významný, pro skupinu léčenou solifenacinem činila hodnota 67,8 s a pro skupinu léčenou place-

bem 65,0 s. Po 12 týdnech léčby byl zaznamenán významný rozdíl v prodloužení hodnoty WT mezi oběma skupinami, u skupiny léčené solifenacinem došlo k prodloužení o 31,5 s, zatímco u skupiny s placebem pouze o 12,0 s.

DISKUZE

Závažnost syndromu hyperaktivního močového měchýře lze hodnotit pomocí celé řady ukazatelů. Standardně se k tomu v rámci klinických studií, či v klinické praxi, používají parametry, jako jsou počet a stupeň urgencí, počet mikcí ve dne a v noci, počet epizod urgentní inkontinence a množství epizod inkontinence za 24 hodin. Tyto údaje jsou většinou zjišťovány z několikadenních mikčních deníků, které si vede sám pacient v běžné papírové formě či elektronicky. Přestože tyto parametry v současné době bezesporu patří k základům hodnocení léčby hyperaktivního močového měchýře, není zcela jasné, který parametr má největší význam a má tedy být v rámci klinického hodnocení stanoven jako primární proměnná. Nejčastěji se jako primární proměnná hodnotí změna počtu epizod urgencye vyššího stupně a epizody urgentní inkontinence. Problémem však zůstává skutečnost, že kvalitu života pacienta ovlivňuje každý parametr jiným způsobem. Proto stále pod hlavičkou odborných organizací probíhá proces, snažící se zjistit, jaký parametr a za jakých okolností je důležitý pro hodnocení efektivity léčby (9).

Jedním z takových parametrů je WT. WT je definován jako čas od začátku pocitu urgencye do nutnosti provést mikci či do úniku moči, přičemž vyšetřovaná osoba je instruována k zadržení močení, co nejdéle to je možné. WT tedy vyjadřuje jeden z nejdůležitějších parametrů pro pacienty se syndromem hyperaktivního močového měchýře. Tím je možnost zvládnout urgenci, resp. čas, po který je pacient schopen oddálit močení, aniž by došlo k pomočení.

WT byl dosud hodnocen pouze v nevelkém počtu klinických studií a bylo zjištěno, že medikamentózní léčba hyperaktivního močového měchýře významně prodlužuje WT oproti placebo (5, 7, 8).

V jediné studii, a to s darifenacinem 15 mg denně, bylo dosaženo výrazného numerického zlepšení, ale bez dosažení statistické významnosti. V této studii byla později zpochybněna metodika měření WT (6).

Vzhledem k malému objemu dat nelze dosud spolehlivě říci, zda prodloužení WT v praxi skutečně koreluje se zlepšením počtu epizod inkontinence, závažností inkontinence či počtu urgencí. Nelze tedy deklarovat, zda prodloužení hodnoty warning time má vliv na kvalitu života, eventuálně i morbiditu a mortalitu pacientů s hyperaktivním močovým měchýřem – tedy na aspekty, o jejichž ovlivnění jde při léčbě především.

Na základě dosud provedených studií rovněž nelze činit závěry, zda je některý z medikamentózních preparátů používaných k léčbě hyperaktivního močového měchýře lepší než jiný. Je to především z důvodu provedení malého počtu klinických studií s WT a také z důvodu neexistující studie porovnávající dva rozdílné preparáty metodou face-to-face, všechny preparáty byly totiž v rámci hodnocení WT srovnávány s placebem. V močovém měchýři se nacházejí M2 a M3 muskarinové receptory a ovlivnění symptomů hyperaktivního močového měchýře probíhá především cestou ovlivnění M3 receptorů (10). Dosud však při malém počtu provedených studií nebylo prokázáno, že by selektivní anticholinergika, jakými jsou např. darifenacin nebo solifenacin, měla na WT větší vliv než anticholinergika neselektivní.

Velice důležitou otázkou je metodika měření WT. Metodika není jednotná a v různých studiích bylo měření prováděno různým způsobem. Zatímco v některých studiích bylo měření prováděno stopkami samotnými pacienty v domácích podmínkách, v původní studii bylo měření prováděno lékařem ve zdravotnickém zařízení, ve kterém byl pacient pod dohledem zdravotnického personálu. Také časové rozmezí stanovování WT v jednotlivých

klinických studiích se lišilo od 6 hodin do 12 hodin. Výsledkem různě použitých metodik jsou pak hodnoty WT udávané v řádu desítek sekund na straně jedné až po hodnoty v řádu minut na straně druhé (5, 6, 7, 8).

WT může být do budoucna jedním z důležitých parametrů hodnocení léčby hyperaktivního močového měchýře, neboť jako jediný z dostupných parametrů měří možnost ovlivnění urgencye, která je definována jako klíčový symptom OAB. Nejdříve však bude nutno metodiku stanovení WT standardizovat a teprve poté na základě validně provedených studií určit význam tohoto parametru, a to jak v rámci provádění klinických studií, tak i pro klinickou praxi. Do té doby bychom měli používat v mikčních denících škálu Patient Perception of Intensity of Urgency Scale (PPIUS), která hodnotí warning time alespoň opisným způsobem (11) (Tab. 1). Rovněž bychom se na WT a schopnost odolat urgenci měli ptát pacienta v rámci odebrání anamnézy před zahájením léčby a při následném hodnocení její efektivity.

ZÁVĚRY

WT může být jedním z významných parametrů hodnotících závažnost syndromu hyperaktivního močového měchýře. Dosud byl hodnocen ve velmi malém počtu klinických studií hodnotících medikamentózní léčbu hyperaktivního močového měchýře, v těchto studiích byl prokázán významný vliv medikamentózní léčby OAB na prodloužení WT. Metodika hodnocení nebyla v provedených studiích provedená jednotně a bylo by vhodné ji do budoucna standardizovat, stejně jako zjistit význam tohoto parametru pro hodnocení léčby v rámci provedení většího počtu klinických studií.

LITARETURA

1. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006; 50(6): 1306–1314.
2. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87(9): 760–766.

3. Grinstein E, Gluck O, Digesu A, Deval B. Update on non-invasive treatment for female overactive bladder. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020; 49(3): doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101683.
4. Yamada S, Ito Y, Mishijima S, Kadekawa K, Sugaya K. Basic and clinical aspects of antimuscarinic agents used to treat overactive bladder. *Pharmacol Ther* 2018; 189: 130–148.
5. Cardozo L, Dixon A. Increased warning time with darifenacin: a new concept in the management of urinary urgency. *J Urol* 2005; 173(4): 1214–1218.
6. Zinner N, Susset J, Gittelman M, et al. Efficacy, tolerability and safety of darifenacin, an M3 selective receptor antagonist: an investigation of warning time in patients with OAB. *Int J Clin Pract* 2006; 60(1): 119–126.
7. Karram MM, Toglia MR, Serels SR, et al. Treatment with solifenacin increases warning time and improves symptoms of overactive bladder: Results from VENUS, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 2009; 73(1): 14–18.
8. Wang AC, Chih S-Y, Chen M-C. Comparison of electric stimulation and oxybutinin chloride in management of overactive bladder with special reference to urinary urgency: a randomized placebo-controlled trial. *Urology* 2006; 68(5): 999–1004.
9. Chapple CR, Artibani W, Cardozo LD, et al. The role of urinary urgency and its measurement in the overactive bladder symptom syndrome: current concepts and future prospects. *BJU Int* 2005; 95(3): 335–340.
10. Glavind K, Chancellor M. Antimuscarinics for the treatment of overactive bladder: understanding the role of muscarinic subtype selectivity. *Int Urogynecol* 2011; 22(8): 907–917.
11. Cardozo L, Coyne KS, Versi E. Validation of the urgency perception scale. *BJU Int* 2005; 95(4): 591–596.



Soutěž ČUS



Všechna videa publikovaná v časopise Česká urologie v roce 2021 budou do soutěže zařazena automaticky. Podmínkou zařazení je, že první autor bude urolog.

Vítězné práce budou vyhlášeny na Výroční konferenci ČUS 2022.

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

Postnatální aktivace hypotalamo-hypofyzo-gonadální osy (minipuberta) a nesestouplé varle

Postnatal activation of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis (minipuberty) and undescended testicle

Vojtěch Fiala, Zuzana Jirásková, Marcel Drlík, Anna-Marie Rappová, Alžběta Kantorová, Radim Kočvara

Urologická klinika Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty v Praze

Došlo: 5. 8. 2021

Přijato: 23. 8. 2021

Kontaktní adresa:

MUDr. Vojtěch Fiala

Urologická klinika VFN a 1. LF UK

Ke Karlovu 6, 128 00 Praha 2

e-mail: vojtech.fiala@vfn.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165.

Hlavní stanovisko práce: Cílem tohoto přehledového článku je seznámit čtenáře s přirozeným hormonálním působením na vývoj varlete v raném dětství, zároveň text nabízí aktuální pohled na možnosti sledování a terapeutické ovlivnění tohoto vývoje u kryptorchismu.

Major statement: The aim of this publication is to inform you about hormonal effects of testicular development in infants and a current view of therapeutic options in cryptorchid boys.

SOUHRN

Fiala V, Jirásková Z, Drlík M, Rappová AM, Kantorová A, Kočvara R. Postnatální aktivace hypotalamo-hypofyzo-gonadální osy (minipuberta) a nesestouplé varle.

V prvních měsících po narození je u dětí pozorováno období vysoké hormonální aktivity (tzv. minipuberta), hladiny vyšetřovaných hormonů v této době dosahují pubertálních hodnot. Aktivace hypotalamo-hypofyzo-gonadální osy probíhá u obou pohlaví, v případě chlapců mezi prvním a třetím měsícem života, u dívek vyšší hladiny některých hormonů trvají déle. Toto období má důležitou funkci v souvislosti s vývojem genitálu a vyžíváním gonád. Defektní průběh minipuberty je spojován s poruchou transformace spermatogonií v případě nesestouplého varlete (kryptorchismus), což může být jednou z příčin infertility v dospělosti až u třetiny standardně chirurgicky léčených orchidopexí. Studium minipuberty a možnosti zlepšení jejího průběhu hormonální suplementací u chlapců s nesestouplým varletem jsou objektem zkoumání. Zatímco hormonální léčba s cílem spontánního sestupu není pro nízkou efektivitu doporučována, mohla by být cíleně podávána jako

doplňková k chirurgické léčbě za účelem zlepšení vyžívání spermatogonií.

KLÍČOVÁ SLOVA

Minipuberta, hypotalamo-hypofyzo-gonadální osa, kryptorchismus, hormonální analýza.

SUMMARY

Fiala V, Jirásková Z, Drlík M, Rappová AM, Kantorová A, Kočvara R. Postnatal activation of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis (minipuberty) and undescended testicle.

It is possible to measure higher hormonal activity (so called minipuberty) during first months of life, hormonal levels during this period are as high as in true puberty. The hypothalamo-pituitary-gonadal axis is activated in both sexes, in boys the peak is between first and third month of life, in girls this period is longer. This hormonal surge has an important impact on the development of external genitalia and on gonadal maturation. Defective minipuberty is connected with failed transformation of spermatogonia in undescended testis, which may be one of reasons for future infertility in 30% of successfully surgical only treated men. Further investigation of minipuberty and its hormonal substitution as an option how to improve infertility risk in these patients is necessary.

KEY WORDS

Minipuberty, hypothalamo-pituitary-gonadal axis, cryptorchidism, hormonal analysis.

.....

ÚVOD

Kryptorchismus je obecně známou predispozicí pro sníženou fertilitu v dospělosti. Čím dál více zkoumanou oblastí zlepšení fertility u jedinců s kryptorchismem je hormonální prostředí u těchto chlapců v prvním roce života a možnost jeho ovlivnění podanou hormonální léčbou s cílem snížit rizika budoucí subfertility. Morfologický postnatální vývoj varlete začne vykazovat významnější změny oproti

sestouplému varleti kolem roku života. To je hlavní argument pro chirurgickou léčbu a stažení varlete do šourku ideálně do roku života (1).

Postnatální aktivace hypotalamo-hypofyzo-gonadální osy, někdy také nazývaná minipubertou, je fyziologickým procesem souvisejícím s ukončením vlivu placentárních hormonů a výrazně zvýšenou aktivitou vlastní hormonální osy novorozence. Dostupná data naznačují, že defektní průběh minipuberty může být příčinou infertility u kryptorchismu (2, 3).

Možné zlepšení průběhu minipuberty hormonální léčbou podanou před nebo po chirurgickém stažení varlat do šourku (orchidopexie) je hojně diskutovaným tématem, cílem je především vyhledat znaky a vybrat jedince, kteří by z této léčby profitovali (4).

EPIDEMIOLOGIE A KLASIFIKACE

Kryptorchismus je častou vrozenou abnormalitou mužského genitálu vyskytující se přibližně u 1–4,5 % donošených chlapců. Ve skupině předčasně narozených je frekvence ještě vyšší (až 30 %), u těchto jedinců je však tendence k postnatálnímu spontánnímu sestupu ještě vyšší, nicméně ve věku jednoho roku má nesestouplé varle celkově 1,2 % chlapců (5).

Z klinického pohledu je nesestouplé varle děleno na hmatné a nehmatné, tato klasifikace je důležitá s ohledem na přístup při plánovaném operačním řešení. V případě nehmatného varlete je indikováno pohmatové vyšetření v celkové anestezii, při negativním nálezu diagnostická laparoskopie. Pokud je varle takto identifikováno, nebo je primárně hmatné, je standardem léčby orchidopexie, tedy uvolnění semenného provazce s varletem a umístění varlete do skrota technikou dle Petřivalského.

Anatomické dělení se zakládá na poloze varlete, jeho retence může být kdekoliv ve fyziologické dráze sestupu (abdominální, ingvinální, supraskrotální poloha), mimo správnou dráhu sestupu (ektomie suprainguinální, perineální, femorální, zkřížená) nebo může varle chybět úplně (anorchie). V takovém případě nacházíme slepě zakončené vnitřní spermatické cévy; podkladem je zřejmě ischemická cévní příhoda v souvislosti s prenatální torzí semenného

provazce. Důležité je správně odlišit retraktilní varle, které je sice správně uložené v šourku, ale zvýšenou aktivitou kremasteru se nachází ve vysoké skrotální až preingvinální poloze. Takové varle je možné při klinickém vyšetření, zejména v tureckém sedu, manipulací stáhnout do šourku, tedy není za této situace indikováno k orchidopexi. Přesto může být retraktilní varle až ve 30 % postiženo rizikem ascenzu (6).

EMBRYOLOGIE

Z původně indiferentní gonády dochází během čtvrtého týdne gestace k vývoji varlete proliferací primordiálních zárodečných buněk, pozice v oblasti genitální lišty je dosaženo v šesti týdnech. Následně dochází expresí SRY genu (sex-related gene on Y chromosome) k diferenciaci ve varle. Objevují se Sertoliho buňky, které produkují antimülleriánský hormon (AMH), jehož působením regredují mülleriánské struktury; tento proces probíhá kolem 9.–10. týdne gestace. Sertoliho buňky postrádají v časném stadiu vývoje androgenní receptor, proto nedochází k inhibici sekrece AMH indukované androgeny a s tím spojené předčasné stimulaci spermatogeneze.

Stimulací placentárním lidským choriovým gonadotropinem (hCG) dochází k vývoji Leydigových buněk, které začínají mít sekreční aktivitu od 6. týdne, zatímco jejich maturace probíhá až do 18 týdnů gestace. Sekrecí testosteronu z Leydigových buněk dochází k vývoji Wolffova ductu. Sekrece androgenů není v této fázi vývoje závislá na placentárních gonadotropinech, sekreční aktivita je stimulována mateřským choriovým gonadotropinem (hCG), nejvíce ve 14.–16. týdnu gravidity, následně varle začíná být senzitivní k fetálním hladinám luteinizačního hormonu (LH).

Současně dochází k transformaci primordiálních zárodečných buněk v gonocyty, které tvoří fetální pool zárodečných buněk. Správná hormonální funkce fetálního varlete je nezbytně nutná pro maskulinizaci genitálu a sestup varlete do šourku (7, 8).

Sestup varlete je obvykle dělen na abdominální a ingvinoskrotální fázi. Počáteční kaudální posun je pasivní a způsoben růstem embrya, svou vý-

znamnou roli v této fázi zaujímá insulin-like-3 faktor (INSL3), který je též produkován Leydigovými buňkami. Laboratorními zkouškami je prokázán jeho vliv na rozvoj gubernákula a expresi androgenního receptoru v něm.

Kolem 12. týdne dochází k vývoji gubernákula, které se postupně edematózně přeměňuje. Zvětšení gubernákula, vývoj kremasteru a migrace processus vaginalis působí na rozšíření ingvinálního kanálu. Koncem druhého trimestru dochází k transingvinálnímu posunu varlete. Sestup většiny varlat bývá dokončen po 27. týdnu (8). Postnatálně je naděje na spontánní sestup nejdéle do šesti měsíců věku.

NORMÁLNÍ HORMONÁLNÍ POSTNATÁLNÍ PERIODA

Zatímco v první polovině gravidity je vývoj pohlaví mužského plodu ovlivněn především mateřskými hormony, ve druhém trimestru má hlavní roli hypothalamo-hypofyzo-testikulární osa (HPT) samotného fétu. Ta je po přechodném perinatálním útlumu následně znovu výrazněji aktivována v prvních měsících po narození, kdy dochází k přechodnému nárůstu hormonů HPT osy, období známé jako minipuberta. Nízké hladiny LH a FSH v séru plodu v období kolem porodu jsou způsobeny inhibičním efektem placentárních estrogenů, když hodnoty cirkulujících mateřských hormonů začnou v prvních hodinách po narození klesat, dochází k aktivaci sekrece LH a FSH (10). Ve věku kolem 2–3 měsíců dosahují hladiny sledovaných hormonů HPT osy pubertálních hodnot, od 4. do 6. měsíce opět hodnoty klesají na úroveň prepubertální (11, 12).

Správný průběh minipuberty se ukazuje jako nezbytný pro vývoj genitálu včetně počtu a diferenciaci zárodečných buněk. Aktivitou Leydigových buněk a zvýšené produkci testosteronu pak dochází k indukci růstu penisu a varlete (9). Díky nárůstu hormonální aktivity dochází k maturaci gonocytů v adultní typ, tzv. tmavé spermatogonie (dark-spermatogonia). Změny testikulární tkáně v průběhu minipuberty jsou charakterizovány nárůstem objemu varlete právě v důsledku proliferace Sertoliho buněk a zmíněnou transformací

gonocytů v adultní spermatogonie. Ty se typicky objevují ve varleti ve věku tří měsíců a přetrvávají po celý život muže jako zdroj pro všechny řady zárodečných buněk (13). Z tohoto důvodu je správný průběh jejich přeměny nezbytný pro budoucí fertilitu. Protože v tomto věku není androgenní receptor v Sertoliho buňkách exprimován, nedochází ke spermatogenezi, ačkoliv jsou stimulovány vysokými hladinami FSH (14).

Též u dívek je možné pozorovat výrazné hormonální změny v prvních měsících života, hladiny FSH jsou vyšší než LH. Hodnota FSH dosahuje svého maxima také v období mezi 1.–3. měsícem života, na rozdíl od chlapců ale hladiny zůstávají zvýšené do 3–4 let věku. Hladiny LH klesají ve stejném období jako u chlapců. V průběhu prvního týdne života dochází k syntéze vlastních estrogenů, jejich hodnoty zůstávají elevované do šesti měsíců. Nárůstem estradiolu dochází k přechodnému zvětšení mléčné žlázy a velikosti dělohy. V případě dívek narozených předčasně je také průběh minipuberty intenzivnější, následkem toho mohou být patrné příznaky související s ovariálním hyperstimulačním syndromem, jako je edém vulvy, růst prsů, vaginální krvácení a na ultrazvuku mohou být patrné ovariální cysty. V séru jsou pak následně patrné vysoké hladiny gonadotropinu a estradiolu (15).

U obou pohlaví je v prvních dnech po narození možné hmatat přechodné zvětšení prsních žláz (tzv. Halbanova reakce), je to jev vyvolaný reakcí na zbytkové placentární estrogény (16). Tato reakce by neměla být zaměňována za projev minipuberty.

Průběh minipuberty u předčasně narozených dětí je popisován jako silnější a delší než v případě dětí narozených v termínu, sledované hormonální hladiny jsou významně vyšší u obou pohlaví (10). Hodnoty shodně v obou skupinách klesají, ale stále je patrný signifikantní rozdíl v šesti měsících mezi donošenými a předčasně narozenými. U chlapců je kromě výraznějšího nárůstu testosteronu a luteinizačního hormonu také pozorován významně rychlejší růst penisu a varlat ve skupině předčasně narozených v porovnání obou skupin. Na základě toho se předpokládá důležitá role minipuberty v dokončení vývoje zevního genitálu (17). Začátek minipuberty u předčasně narozených dětí nastá-

vá též od prvního měsíce po narození, nikoliv až v rámci korigovaného věku (10, 15).

PRŮBĚH MINIPUBERTY U CHLAPCŮ S KRYPTORCHISMEM

Na základě dostupných dat se zdá, že minipuberta hraje významnou roli pro budoucí fertilitu muže (19). Některé práce porovnávající hormonální hladiny v průběhu minipuberty u kryptorchismu a kontrolní skupiny zdravých chlapců korelaci neprokazují (20), jiné naopak ano (21), nicméně hovoří se o spojení porušené minipuberty s kryptorchismem vedoucím k infertilitě až v polovině případů (2). Tento nálezež je významnější v případě bilaterálního kryptorchismu (22). Hlavní rozdíl se předpokládá ve správné funkci Leydigových buněk na vyhrávání adultních spermatogonií, kdy je tento rozdíl patrný v histologických nálezech.

Adultní spermatogonie ovlivňují hladiny FSH a jejich přítomnost v kontralaterálním varleti je též důležitým prognostickým faktorem fertility, kdy vysoké procento sestoupilých varlat vykazuje histopatologické známky zhoršené transformace gonocytů způsobené retinovaným varletem (23). Vývoj adultních spermatogonií je závislý na LH a testosteronu. Vzhledem k odlišným hormonálním hodnotám u dětí s kryptorchismem lze předpokládat souvislost s budoucím rizikem zhoršené fertility (1, 18). Prozatím poruchu maturace spermatogonií tedy není možné neinvazivně bez histologického vyšetření zjistit a v návaznosti na výsledek indikovat LHRH léčbu jako doplněk k orchidopexi. Ukazuje se, že ani včas provedená operace nemusí být dostatečná pro zachování fertility (4).

Cílem hodnocení hormonálního profilu u kryptorchismu je tedy spíše vytipování tzv. vysokorizikové skupiny pro rozvoj infertility v dospělosti (4). Stanovení minipuberty není běžně prováděno, obvykle je součástí výzkumných projektů. V rámci vyšetření minipuberty jsou u chlapců stanovovány gonadotropiny a testosteron. Vzhledem ke složitosti hodnocení testikulární funkce u chlapců pouze na základě vyšetření těchto hormonů jsou jako další markery funkce Sertoliho a Leydigových buněk

a hodnocení hypogonadismu stanovovány hladiny AMH a inhibinu B. Tyto hormony jsou stabilní, bez nutnosti stimulačních testů, jako je tomu například u testosteronu při hypogonadismu (7).

Očekávaný trend jednotlivých hormonů v případě defektní minipuberty u kryptorchismu je rozepsán v následujících odstavcích vždy u příslušného hormonu.

GONADOTROPINY

Hladiny luteinizačního hormonu (LH) výrazněji stoupají od 2. týdne po porodu, dosahují maxima ve věku 1–2 měsíců, ve věku 6 měsíců se dostávají na prepubertální hodnoty (24). Výsledkem vysokých hladin LH v období minipuberty je nárůst počtu Leydigových buněk ve tkáni varlete a tím i zvýšená sekrece testosteronu. Pozdější pokles LH následují ve stejném trendu i hodnoty plazmatického testosteronu. Stejně jako LH, i FSH stoupá krátce po narození, nárůst je však pozvolnější a je doprovázen zvýšením hladiny Inhibinu B. Pokles FSH do prepubertálních hladin nastává až kolem 9. měsíce věku.

Pokles LH u chlapců s kryptorchismem má za následek histologické změny ve tkáni varlat, redukcii počtu Leydigových buněk a procesu maturace gonocytů v adultní spermatogonie (25).

TESTOSTERON

Hladiny testosteronu v krvi novorozence začínají narůstat po prvním týdnu života. V období minipuberty řádově dosahují až hodnot srovnatelných se samotnou pubertou. Kolem šestého měsíce věku se dostávají na hladinu prepubertálních hodnot. Medián hodnot testosteronu ve věku tří měsíců je 4,02 nmol/l, zatímco následně klesá až na hodnoty menší než 0,23 nmol/l (26). Množství testosteronu v krvi odpovídá počtu Leydigových buněk. Klinickým projevem elevace testosteronu je růst penisu a varlat, navíc se ukazuje, že je důvodem rychlejšího růstu chlapců v prvních měsících života, oproti stejně starým dívkám (27). Hodnoty

testosteronu u kryptorchismu, kde hodnotíme minipubertu jako defektní, jsou nižší (28).

ANTIMÜLLERIÁNSKÝ HORMON (AMH)

Jedná se o glykoprotein spadající do skupiny transforming growth factor β (TGF- β). Antimülleriánský hormon má významný podíl na pohlavní diferenciaci plodu indukci regrese Mülleriánských struktur. Expres AMH začíná během tvorby semenotvorných tubulů a přetrvává zvýšená až do puberty. Expres není závislá na gonadotropní stimulaci. Antimülleriánský hormon je tvořen výhradně v Sertoliho buňkách, a proto je považován za ideální marker jejich funkce u chlapců v prepubertálním věku a přítomnosti testikulární tkáně u nehmatných varlat (29).

Na rozdíl od postpubertálních varlat, kde hlavní objem tvoří zárodečné buňky, jsou v prepubertálních varlatech nejčteněji zastoupené a zároveň hormonálně nejaktivnější Sertoliho buňky.

Jejich aktivita je reprezentována vysokou hladinou AMH (mezi 1.–24. měsícem věku jsou hodnoty 55–320 ng/ml), která trvá právě až do období puberty (30–200 ng/ml), kdy následně počíná pozvolně klesat až k hodnotám v dospělosti (3–18 ng/ml) (30).

Proliferace Sertoliho buněk je závislá na FSH, který je zvýšený během fyziologické aktivace hypotalamo-hypofyzo-testikulární osy v době minipuberty. Touto stimulací dochází k významnému zvětšení objemu varlat. Pokračující sekrecí FSH dochází k dalšímu nárůstu hladin AMH.

V případě centrálního hypogonadotropního hypogonadismu je v důsledku nízké fetální a časné postnatální stimulace FSH snížena exprese AMH, tedy jeho bazální hodnota je nízká, ale výrazně narůstá po aplikaci FSH, čehož je následně využíváno v monitoraci efektu léčby. Na druhou stranu ani normální hodnoty AMH tuto diagnózu nevylučují. V klinickém obrazu je přítomen kryptorchismus, mikropenis, mikroorchidismus (31).

Jak již bylo zmíněno, lze z hodnot AMH usuzovat na testikulární funkci. Ne u všech chlapců postiže-

ných kryptorchismem je zhoršená funkce Sertoliho buněk. Tu lze právě předpokládat, pokud jsou zjištěny snížené hodnoty hormonu. Existují práce potvrzující signifikantní pokles AMH u unilaterálního kryptorchismu (32), ještě výraznější pokles hodnot proti zdravým chlapcům je patrný u bilaterálně nesestoupných varlat. V případě bilaterální anorchie je hladina neměřitelná (33). V případě solitárního varlete je pozorováno kompenzatorní zvětšení a nerovnováha ve funkci Leydigových a Sertoliho buněk. Zatímco množství Leydigových buněk je výrazně zvýšené, nízké hodnoty AMH a zvýšené FSH naznačují nedostatečnou funkci Sertoliho buněk (30).

INHIBIN B

Dalším vyšetřovaným hormonem ke zjištění stavu funkce testikulární tkáně je Inhibin B. Jedná se o gonadální glykoproteinový hormon ze skupiny beta růstových faktorů, který má významnou regulativní funkci hypotalamo-hypofyzo-testikulární osy v průběhu puberty. V lidském séru se vyskytuje několik reaktivních forem inhibinu, biologicky aktivní je dimer inhibinu složený z podjednotky alfa (Inhibin A) a beta (Inhibin B).

Zatímco prepubertálně je hormon produkován výhradně Sertoliho buňkami, postpubertálně je tvořen i zárodečnými buňkami. Během puberty je zřejmý nárůst hladiny Inhibinu B v souvislosti se zvýšenou produkcí FSH. Hodnoty Inhibinu B nejsou ovlivněny sekrecí androgenů a mají přímý vztah k funkci Sertoliho buněk bez závislosti na stavu jejich maturace. Je popisován odpovídající pozitivní vztah mezi počtem adultních spermatogonií a hodnotou Inhibinu B. To je dokládáno hodnotami Inhibinu B při znalosti testikulární biopsie. Zdá se, že vedle LH je také Inhibin B nutný pro správnou maturaci v adultní spermatogonie (34). Fyziologické hladiny Inhibinu B dosáhnou svého maxima přibližně ve věku tří měsíců (medián 360 pg/ml) s vrcholící minipubertou, následně klesají až k hodnotám kolem 121 pg/ml ve věku přibližně dvou let. Prepubertální hodnoty se pohybují kolem 64 pg/ml, v dospělosti je medián fyziologické hodnoty

Inhibinu B 165 pg/ml (26, 38). Na hladinách plazmatického Inhibinu je patrná aktivace hypotalamo-hypofyzo-testikulární osy a tím i zvýšená proliferace Sertoliho buněk.

Plazmatické hladiny Inhibinu B jsou často sniženy u hochů s nesestoupným varletem a u mužů s anamnézou kryptorchismu uni- i bilaterálního (34). Snižená sekrece se považuje za obraz zhoršení funkce zárodečného epitelu, hodnoty jsou přímo úměrné počtu spermatogonií. U kryptorchismu je též pozorován nízký poměr Inhibinu B/FSH, hladiny FSH jsou často zvýšené u lehčích forem kryptorchismu a u později spontánně sestoupných varlat, což naznačuje možnou zhoršenou testikulární funkci i u těchto jedinců (35). V případě hypogonadotropního hypogonadismu jsou pozorovány nízké hladiny Inhibinu B a též snížené FSH i po provedené bilaterální orchidopexii.

Zdá se, že Inhibin B by mohl být efektivnějším nástrojem k dispenzarizaci chlapců s kryptorchismem v průběhu růstu a dospívání, zatímco AMH je spojeno především s funkcí nezralých Sertoliho buněk a sekrece je v průběhu puberty inhibována androgeny prostřednictvím androgenního receptoru zralých Sertoliho buněk (34).

Porovnáním hladin Inhibinu B u chlapců s kryptorchismem byl zjištěn významný rozdíl v hladinách hormonu u bilaterálně nesestoupných varlat ve skupině, kde jedno varle nebylo hmatné, proti skupině, kde byla hmatná obě nesestoupná varlata, je tedy popisováno výrazné snížení hladin Inhibinu u skupiny těžších případů bilaterálního kryptorchismu (36). K podobnému výsledku došli i další autoři, kteří hodnotili Inhibin B, FSH a LH u bilaterálně nesestoupných varlat, skupiny s atrofií/agenezí potvrzují významně nižší hodnoty Inhibinu B, vyšší FSH a srovnatelný LH v porovnání se zdravými jedinci (34). Na rozdíl od tohoto zjištění se stejný trend nepotvrzuje porovnáním hodnot u unilaterálního kryptorchismu proti jednostranné atrofií/agenezi, kde se předpokládá kompenzace druhostranným zdravým varletem (37). Tato tvrzení potvrzují závažnost bilaterálního kryptorchismu ve vztahu k funkci testikulární tkáně.

Na základě opakovaných měření Inhibinu B pooperačně byl prokázán jeho významný nárůst u 32 % operovaných jednostranně nesestoupných varlat (39). Předpokládá se, že vyšetření sérového Inhibinu B po provedené orchiopexi by mohlo být i dobrým prediktivním vodítkem pro budoucí testikulární funkci a fertilitu (34).

INSULINE-LIKE 3 FAKTOR (INSL3)

INSL3 je méně často zkoumaným parametrem, který je ale významným faktorem ovlivňujícím prenatální sestup varlete vazbou na androgenní receptor. Má důležitý vliv na buněčnou proliferaci a růst gubernákula a kremasteru v období předcházejícím transingvinální fázi sestupu (8).

Hormon je produkován Leydigovými buňkami, u anorchie je zcela nedetekovatelný. Vzhledem k tomu, že jeho sekrece není přímo ovlivněná hypothalamo-hypofyzární osou, je považován za další vhodný marker testikulární funkce, konkrétně Leydigových buněk. Plazmatické hladiny jsou fyziologicky zvýšené prenatálně, v období minipuberty a puberty (100–145 pg/ml). Následně v dospělosti přetrvávají zvýšené (490–640 pg/ml) s pozdějším poklesem v procesu stárnutí. Ačkoliv INSL3 není pod přímým efektem hypothalamo-hypofyzární osy, je při její supresi pozorováno snížení jeho plazmatických hladin (40). V případě kryptorchismu jsou jeho očekávané hodnoty nižší.

Tab. 1. Plazmatické hormonální hladiny; LH (luteinizační hormon), FSH (folikuly stimulační hormon)

Tab. 1. Plasma hormone levels; LH (Luteinizing hormone), FSH (follicle stimulating hormone)

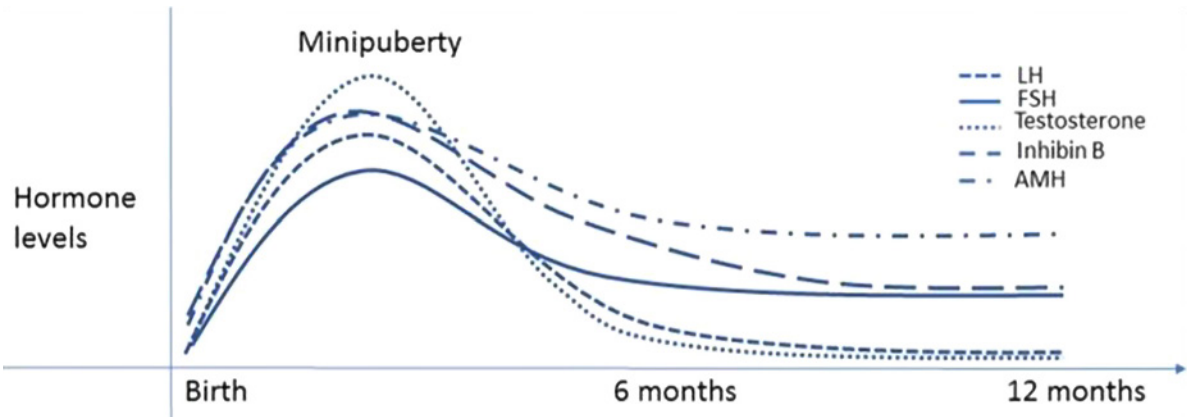
Age (months)	Inhibin B (pg/mL)	FSH (IU/L)	LH (IU/L)	Testosterone (nmol/L)
0 (cord blood)	140 (87–243)	0.70 (0.32–1.61)		
3	361 (254–513)	1.79 (0.90–2.93)	1.74 (0.90–2.64)	4.02 (1.83–6.54)
6	330 (204–427)	0.96 (0.29–1.78)	0.36 (0.16–1.07)	<0.23
9	262 (126–501)	0.45 (<0.06–1.03)	0.07 (<0.05–0.34)	<0.23
12	206 (94–383)	0.41 (0.13–1.60)	<0.05 (<0.05–0.21)	<0.23
15	166 (71–272)	0.56 (0.10–1.44)	<0.05 (<0.05–0.17)	<0.23
18	137 (96–245)	0.52 (0.19–1.28)	<0.05 (<0.05–0.18)	<0.23
21	136 (80–248)	0.66 (0.20–1.47)	<0.05 (<0.05–0.13)	<0.23
24	121 (71–204)	0.61 (0.11–1.07)	<0.05 (<0.05–0.17)	<0.23
5- to 10-yr-old	64 (<18–258)	0.57 (<0.06–1.84)	0.05 (<0.05–0.42)	<0.23 (<0.23–0.58)
Adult	165 (31–443)	4.03 (0.73–18)	3.31 (0.77–8.02)	17.03 (1.25–35.7)

(Andersson AM, Toppari J, Haavisto AM, et al. Longitudinal Reproductive Hormone Profiles in Infants: Peak of Inhibin B Levels in Infant Boys Exceeds Levels in Adult Men. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(2): 675–681).

HORMONÁLNÍ LÉČBA

Na základě doporučených postupů Evropské urologické společnosti je pro léčbu nesestoupného varlete indikováno provést orchiopexi do roku věku dítěte (nejpozději do 18 měsíců), kdy probíhá maturace zárodečných buněk (46). Toto doporučení vychází z peroperačních biopsií provedených v různé věkové skupině. Části chlapců s kryptorchismem však ani časná operace nezaručí dostatečnou ochranu budoucí fertility. Předpokládá se související endokrinopatie či jiná nejasná porucha vývoje varlete, která negativně ovlivní vývoj varlete (je zvláštní, že by endokrinopatie ovlivnila jedno varle a druhé ne), a že samotná změna polohy varlete nedostačuje. Dosud není jasné, do jaké míry se liší vývoj adultních spermatogonií při fyziologicky proběhlé stimulaci u zdravých hochů ve srovnání s hochy s nesestoupným varletem po operační léčbě. Některé práce předpokládají nedostatečný účinek samotné operace ve 20–30 %, kdy byly v peroperačních biopsiích nalezeny hypoplastické zárodečné buňky. Od 15 měsíců věku byl pak popsán výraznější úbytek zárodečných buněk. Jejich prepubertální bilaterální hypoplazie následně může vést k infertilitě v dospělosti (41).

Podle bioptických vyšetření provedených v rámci plánované orchiopexe je možné identifikovat chlapce s rizikem rozvoje infertility, u kterých byl v histopatologických nálezech popsán nízký



Graf 1. Vývoj hormonálních hladin početně; LH (luteinizační hormon), FSH (folikuly stimulační hormon), AMH (Antimülleriánský hormon)

Graph 1. Hormonal levels in boys during first year of life; LH (Luteinizing hormone, FSH (follicle stimulating hormone), AMH (anti-Müllerian hormone)

(Kuiiri-Hänninen T, Koskenniemi J, Dunkel L, et al. Postnatal Testicular Activity in Healthy Boys and Boys With Cryptorchidism. Front Endocrinol (Lausanne) 2019; 10: 489).

počet zárodečných buněk a nedostatek adultních spermatogonií (42). S ohledem na znalost endokrinologických změn u kryptorchismu byly histologické nálezy korelovány s výsledky hormonálních vyšetření – gonadotropiny, Inhibin B, AMH. Tímto způsobem by měla být identifikována nejrizikovější skupina chlapců s nesestoupným varletem pro vznik infertility. U hochů s normální hladinou gonadotropinů a sníženým počtem zárodečných buněk v biopsii stejně jako adultních spermatogonií je předpokládána hypofunkce hypothalamu a špatná prognóza stran budoucí fertility, protože chybí odpovídající změna gonadotropinů. Při nedostatečné funkci gonadotropinů nemusí docházet ke správné transformaci gonocytů v adultní spermatogonie v průběhu prvních 12 měsíců života, proto se pro tyto případy začala prosazovat adjuvantní hormonální léčba (43).

1. HCG léčba s cílem spontánního sestupu

Podstatou léčby lidským choriiovým gonadotropinem (intramuskulární aplikací) je stimulace endogenní sekrece testosteronu.

Hlavními pozorovanými vedlejšími účinky jsou častější erekce, růst penisu a bolest v perigenitální oblasti, především ale existuje více studií popisujících vysoké množství apoptóz zárodečných buněk v dospělosti po hCG léčbě v prepubertálním období.

HCG byl primárně zaveden do léčby nesestoupného varlete za účelem podpory jeho spontánního sestupu. Ukázalo se však, že hCG není efektivnější než placebo pro léčbu nesestoupného varlete (44). Po podání hormonální léčby hCG u chlapců s unilaterálním kryptorchismem byla měřena hodnota AMH skupině, kde léčba způsobila spontánní sestup, a skupině bez sestupu. Hladiny AMH se u těchto dvou skupin nelišily. Naopak v případě bilaterálního nálezu byly hodnoty AMH vyšší ve skupině se spontánním sestupem po podání hCG (33). Stimulací prepubertálních Sertoliho buněk choriiovým gonadotropinem dochází k sekreci Inhibinu B, tohoto efektu již však není možné docílit u zralých Sertoliho buněk po období puberty (36).

2. GnRH léčba s cílem spontánního sestupu

Stejně jako léčba lidským choriiovým gonadotropinem není aplikace gonadorelinu s cílem spontánního sestupu varlete doporučována. To vychází z nízkého procenta úspěšnosti léčby (33 %) a rizika následného ascenzu varlete (20 %). Účinek léčby hCG na spontánní sestup varlat byl u bilaterálního i unilaterálního kryptorchismu srovnatelný s podáváním GnRH (44). Z publikovaných výsledků je zcela zřejmé, že úspěšnost léčby závisí především na poloze varlete, čím výše je varle umístěno, tím

menší má pravděpodobnost sestupu (45). Léčba je dostupná ve formě intranazálních kapek.

3. GnRH léčba v kombinaci s orchidopexi

Pro výše zmíněné riziko infertility i přes včasné provedenou orchidopexi je stále častěji zkoumáno a prosazováno použití hormonální stimulace gonadorelinem (v intranazálním podání) jako dodatek k operační léčbě. Během léčby nedochází k útlumu endogenní sekrece gonadotropinů, narůstá hladina LH a je pozorována regenerace atrofických Leydigových buněk, jejichž počet tím i narůstá. Trend léčby se potvrzuje zatím na velmi omezeném souboru i v postpubertálním výsledku spermio-gramu u léčených chlapců při porovnání s těmi, kteří podstoupili pouze samotnou orchidopexi. Po adjuvantní hormonální léčbě je možné najít též adultní spermatogonie i u hochů s původně bilaterálně nesestoupným varletem, u nichž během operace v biopsii adultní typ chyběl, tento nálezn je významný ve srovnání se skupinou bez hormonální léčby. Na základě těchto výsledků někteří autoři prosazují léčbu LHRH agonisty jako adjuvantní či neoadjuvantní k operaci nesestouplého varlete (18). Předpokládá se, že podáním hormonální léčby po orchidopexi je možné napravit efekt nesprávně proběhlé minipuberty (43). Zatím však chybí údaje o průběhu minipuberty u pacientů léčených následně hormonální léčbou.

Na základě znalostí o sníženém Inhibinu B u poškozené testikulární funkce by jeho měře-

ní mohlo být možným vodítkem pro podávání hormonální terapie v režimu neo- či adjuvantním k standardní operační léčbě (34). My se domníváme, že rutinní standardizované vyšetření minipuberty by také mohlo pomoci posoudit, kdo je vhodným kandidátem pro cílenou hormonální léčbu. Tím by bylo možné se vyhnout biopsii, která je dosud podkladem pro adjuvantní léčbu. Propagátoři biopsie argumentují, že bioptické vyšetření varlete je z imunologického hlediska popisováno jako bezpečné (bez tvorby antispermatických protilátek), pokud je provedeno v prepubertálním období (45). Alternativou je podávání neoadjuvantní léčby všem chlapcům s nesestoupným varletem před operací. Pro toto plošné podávání zatím není dostatek důkazů. V současné době se doporučuje u oboustranného kryptorchismu (46).

ZÁVĚR

Období zvýšené hormonální aktivity hypotalamo-hypofyzo-testikulární osy v prvních měsících po narození je fyziologickým stavem, který je nezbytně nutný pro vývoj genitálu a maturaci zárodečných pohlavních buněk. Další studium, a především pochopení průběhu minipuberty a jejího vztahu ke správnému vývoji varlete, zlepší do budoucna terapeutické možnosti u chlapců s kryptorchismem a s ním spojené infertility.

REFERENCE

1. Rohayem J, Luberto A, Nieschlag E, et al. Delayed treatment of undescended testes may promote hypogonadism and infertility. *Endocrine* 2017; 55(3): 914–924.
2. Verkauskas G, Malcius D, Eidukaite A, et al. Prospective study of histological and endocrine parameters of gonadal function in boys with cryptorchidism. *J Pediatr Urol* 2016; 12(4): 238.e1–6.
3. Verkauskas G, Malcius D, Dasevicius D, et al. Histopathology of Unilateral Cryptorchidism. *Pediatr Dev Pathol* 2019; 22(1): 53–58.
4. Thorup J, Clasen-Linde E, Dong L, et al. Selecting Infants With Cryptorchidism and High Risk of Infertility for Optional Adjuvant Hormonal Therapy and Cryopreservation of Germ Cells: Experience From a Pilot Study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 299.
5. Abaci A, Çatli G, Anik A, et al. Epidemiology, classification and management of undescended testes: does medication have value in its treatment? *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5(2): 65–72.
6. Agarwal PK, Diaz M, Elder JS. Retractable testis: is it really a normal variant? *J Urol* 2006; 175(4): 1496–1499.

7. Docimo SG, Canning D, El-Khoury AE, et al. The Kelalis-King-Belman textbook of clinical pediatric urology. Sixth edition. Boca Raton: CRC Press 2017: 1150–1159.
8. Wein AJ, Kavoussi LR, Campbell MF. Campbell-Walsh urology: editor-in-chief, Alan J. Wein; [editors, Louis R. Kavoussi, et al.], 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders c2016: 3434–3441.
9. Kuijper EA, van Kooten J, Verbeke JJ, et al. Ultrasonographically measured testicular volumes in 0- to 6-year-old boys. *Hum Reprod* 2008; 23(4): 792–796.
10. Lanciotti L, Cofini M, Leonardi A, et al. Up-To-Date Review About Minipuberty and Overview on Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis Activation in Fetal and Neonatal Life *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 410.
11. Bergadá I, Milani C, Bedecarrás P, et al. Time course of the serum gonadotropin surge, inhibins, and anti-Müllerian hormone in normal newborn males during the first month of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(10): 4092–4098.
12. Chada M, Průša R, Bronský J, et al. Inhibin B, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and testosterone during childhood and puberty in males: changes in serum concentrations in relation to age and stage of puberty. *Physiol Res* 2003; 52(1): 45–51.
13. Rey RA. Mini-puberty and true puberty: Differences in testicular function. *Ann Endocrinol (Paris)* 2014; 75(2): 58–63.
14. Chemes HE, Rey RA, Nistal M, et al. Physiological androgen insensitivity of the fetal, neonatal, and early infantile testis is explained by the ontogeny of the androgen receptor expression in sertoli cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4408–4412.
15. Kuiri-Hänninen T, Haanpää M, Turpeinen U, et al. Postnatal ovarian activation has effects in estrogen target tissues in infant girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(12): 4709–4716.
16. Jayasinghe Y, Cha R, Horn-Ommen J, et al. Establishment of normative data for the amount of breast tissue present in healthy children up to two years of age. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010; 23: 305–311.
17. Kuiri-Hänninen T, Seuri R, Erja Tyrväinen, et al. Increased Activity of the Hypothalamic-Pituitary-Testicular Axis in Infancy Results in Increased Androgen Action in Premature Boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1): 98–105.
18. Hadziselimovic F. On the descent of the epididymo-testicular unit, cryptorchidism, and prevention of infertility. *Basic Clin Androl* 2017; 27: 21.
19. Becker M, Hesse V. Minipuberty: Why Does it Happen? *Horm Res Paediatr* 2020; 93(2): 76–84.
20. Barthold JS, Manson J, Regan V, et al. Reproductive hormone levels in infants with cryptorchidism during postnatal activation of the pituitary-testicular axis. *J Urol* 2004; 172(4 Pt 2): 1736–1741; discussion 1741.
21. Raivio T, Toppari J, Kaleva M, et al. Serum androgen bioactivity in cryptorchid and noncryptorchid boys during the postnatal reproductive hormone surge. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(6): 2597–2599.
22. Thorup J, Petersen BL, Kvist K, et al. Bilateral vanished testes diagnosed with a single blood sample showing very high gonadotropins (follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone) and very low inhibin B. *Scand J Urol Nephrol* 2011; 45(6): 425–431.
23. Živković D, Fratrić I. Disturbances of Sperm Maturation and Minipuberty: Is There a Connection? *Biomed Res Int* 2014; 2014: 912746.
24. Quigley CA. The Postnatal Gonadotropin and Sex Steroid Surge – Insights from the Androgen Insensitivity Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(1): 24–28.
25. Hadziselimovic F, Thommen L, Girard J, et al. The significance of postnatal gonadotropin surge for testicular development in normal and cryptorchid testes. *J Urol* 1986; 136(1 Pt 2): 274–276.
26. Andersson AM, Toppari J, Haavisto AM, et al. Longitudinal Reproductive Hormone Profiles in Infants: Peak of Inhibin B Levels in Infant Boys Exceeds Levels in Adult Men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(2): 675–681.

27. Kiviranta P, Kuiri-Hänninen T, Saari A, et al. Transient Postnatal Gonadal Activation and Growth Velocity in Infancy. *Pediatrics* 2016; 138(1): e20153561.
28. Hadziselimovic F, Gegenschatz-Schmid K, Verkauskas G, et al. Gene Expression Changes Underlying Idiopathic Central Hypogonadism in Cryptorchidism with Defective Mini-Puberty. *Sex Dev* 2016; 10(3): 136–146.
29. Josso N, Cate RL, Picard JY, et al. Anti-Müllerian hormone: the Jost factor. *Recent Prog Horm Res* 1993; 48: 1–59.
30. Edelsztein NY, Grinspon RP, Schteingart HF, et al. Anti-Müllerian hormone as a marker of steroid and gonadotropin action in the testis of children and adolescents with disorders of the gonadal axis. *Int J Pediatr Endocrinol* 2016; 2016: 20.
31. Young J, Chanson P, Salenave S, et al. Testicular anti-mullerian hormone secretion is stimulated by recombinant human FSH in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 724–728.
32. Yamanaka J, Baker M, Metcalfe S, et al. Serum levels of Mullerian inhibiting substance in boys with cryptorchidism. *J Pediatr Surg* 1991; 26(5): 621–623.
33. Grinspon RP, Gottlieb S, Bedecarrás P, et al. Anti-Müllerian Hormone and Testicular Function in Pre-pubertal Boys With Cryptorchidism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 182.
34. Esposito S, Cofini M, Rigante D, et al. Inhibin B in healthy and cryptorchid boys, *Ital J Pediatr* 2018; 44(1): 81.
35. Suomi A-M, Main KM, Kaleva M, et al. Hormonal changes in 3-month-old cryptorchid boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3): 953–958.
36. Christiansen P, Anderson AM, Skakkebaek NE, et al. Serum inhibin B, FSH, LH and testosterone levels before and after human chorionic gonadotropin stimulation in prepubertal boys with cryptorchidism. *Eur J Endocrinol* 2002; 147(1): 95–101.
37. Thorup J, Kvist K, Clasen-Linde E, et al. Serum inhibin B values in boys with unilateral vanished testis or unilateral cryptorchidism. *J Urol* 2015; 193(5): 1632–1636.
38. Andersson AM, Juul A, Petersen JH, et al. Serum Inhibin B in Healthy Pubertal and Adolescent Boys: Relation to Age, Stage of Puberty, and Follicle-Stimulating Hormone, Luteinizing Hormone, Testosterone, and Estradiol Levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(12): 3976–3981.
39. Thorup J, Clasen-Linde E, Thorup SC, et al. Pre-and postoperative status of gonadotropins (FSH and LH) and inhibin-B in relation to testicular histopathology at orchiopexy in infant boys with unilateral undescended testes. *J Pediatr Urol* 2015; 11(1): 25.e1–5.
40. Sansone A, Kliesch S, Isidori AM, et al. AMH and INSL3 in testicular and extragonadal pathophysiology: what do we know? *Andrology* 2019; 7(2): 131–138.
41. Cortes D. Cryptorchidism: aspects of pathogenesis, histology and treatment. *Scand J Urol Nephrol* 1998; 32(Suppl 196): 1.
42. Vincel B, Verkauskas G, Bilius V, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Corrects Defective Mini-Puberty in Boys with Cryptorchidism: A Prospective Randomized Study. *Biomed Res Int* 2018; 4651218.
43. Hutson JM, Thorup J, Beasley SW. Hormonal treatment. 2nd ed. In: Hutson JM, Thorup J, Beasley SW, editors. *Descent of the Testis*. Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer International Publishing AG (2016): 149–156.
44. Wei Y, Wang Y, Tang X, et al. Efficacy and safety of human chorionic gonadotropin for treatment of cryptorchidism: A meta-analysis of randomised controlled trials. *J Paediatr Child Health* 2018; 54(8): 900–906.
45. Patel R, Kolon T, Huff D, et al. Testicular Microlithiasis and Antisperm Antibodies following Testicular Biopsy in Boys with Cryptorchidism. *J Urol* 2005; 174(5): 2008–2010; discussion 2010.
46. Radmayr C, Dogan HS, Hoebeke P, et al. Management of undescended testes: European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines. *J Pediatr Urol* 2017; 13(5): 550.

Peroperační histologie během roboticky asistované radikální prostatektomie s lymfadenektomií: studie proveditelnosti

Peroperative histology during robotic-assisted radical prostatectomy with lymphadenectomy: a feasibility study

Vladimír Študent ml.¹, Daniela Kurfürstová², Daniela Skanderová², Zuzana Seifriedová¹, Ondřej Česák¹, Hana Študentová³, Dana Purová¹, Vladimír Študent¹

¹Urologická klinika FN Olomouc a LF UP Olomouc

²Ústav klinické a molekulární patologie FN Olomouc a LF UP Olomouc

³Onkologická klinika FN Olomouc a LF UP Olomouc

Došlo: 22. 6. 2021

Přijato: 2. 8. 2021

Kontaktní adresa:

MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.

Urologická klinika FN Olomouc a LF UP Olomouc

I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

e-mail: vladimir.student2@fnol.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

SOUHRN

Študent V ml., Kurfürstová D, Skanderová D, Seifriedová Z, Česák O, Študentová H, Purová D, Študent V. Peroperační histologie během roboticky asistované radikální prostatektomie s lymfadenektomií: studie proveditelnosti.

Úvod: Peroperační histologie (Intraoperative Frozen Section, IFS) během roboticky asistované radikální prostatektomie (RARP) je metoda používaná k zajištění lepších onkologických výsledků operace a díky možnosti bezpečně provést

nervy-šetřící operaci (NS) je to zároveň i metoda, která by mohla zlepšit také funkční výsledky, jako je kontinence a erekce.

Cíl: Cílem této práce je připravit vlastní techniku IFS, ověřit její proveditelnost a popsat její peroperační výsledky u pacientů indikovaných k RARP s rozšířenou pánevní lymfadenektomií (ePLND).

Materiál a metody: Od září 2020 do května 2021 bylo provedeno 21 RARP s ePLND, u kterých byla provedena IFS (intervenční skupina). Kontrolní skupina (n = 42) byla vybrána z databáze pacientů s provedenou RARP s ePLND bez IFS v období prosinec 2019 až květen 2021. Kontrolní skupina byla přiřazena v poměru 2 : 1 na základě věku, body mass indexu (BMI) a zařazení do rizikových skupin pro biochemickou rekurenci (tzv. EAU risk groups). Byla vypracována IFS technika a ověřena její spolehlivost a efekt na délku provádění operace a počet pozitivních chirurgických okrajů (PSM) a tzv. extended PSM (ePSM) definovaných jako PSM ve více lokalizacích nebo PSM v jedné lokalizaci s délkou větší než 3 mm. V případě positivity nálezu na IFS bylo provedeno doresekování periprostatických tkání. U obou skupin byly hodnoceny vstupní a peroperační výsledky.

Výsledky: Obě skupiny se nelišily v předoperačních a patologických charakteristikách. Délka operace byla delší v intervenční skupině (medián 176 minut, mezikvartilové rozpětí – IQR 151–183 vs. 145 minut, IQR 133–164, $p = 0,0003$). Čas od odnesení preparátu po nahlášení výsledku IFS byl 55 minut (medián), IQR 52–64 minut. Počet pacientů s pozitivním okrajem (PSM) byl v intervenční skupině 6 (28,6%), přičemž jen u 3 pacientů (14,3%) byl nález ePSM. V kontrolní skupině bylo popsáno 18 pacientů s PSM (42,9%), kdy u 3 (7,1%) byl nález ePSM. Skupiny se v celkovém počtu PSM nelišily ($p = 0,593$), v kontrolní skupině byl menší počet pacientů s ePSM ($p = 0,031$). Míra shody IFS s definitivním histopatologickým nálezem byla 90,5%. Procento úspěšně doresekováných vzorků bylo 28,6%.

Závěry: Prokázali jsme proveditelnost IFS u RARP s ePLND v systému českého zdravotnictví. IFS prokázala dobrou shodu s definitivním histopatologickým hodnocením. Je spojena s prodloužením doby operace. IFS nepřinesla v tomto souboru zlepšení v celkové míře PSM, ale přispěla k doresekování tumoru u třetiny pacientů s PSM. Tato studie proveditelnosti pomohla získat zkušenosti s IFS a vedla k zahájení další studie s účastí více pacientů.

KLÍČOVÁ SLOVA

Karcinom prostaty, roboticky asistovaná radikální prostatektomie, nervy-šetřící, neurosafe, peroperační histologie, pozitivní chirurgické okraje.

SUMMARY

Študent V ml., Kurfürstová D, Skanderová D, Seifriedová Z, Česák O, Študentová H, Purová D, Študent V. Peroperative histology during robotic-assisted radical prostatectomy with lymphadenectomy: a feasibility study.

Introduction: Peroperative histology (IFS) during robot-assisted radical prostatectomy (RARP) is used to ensure better oncological outcomes of surgery and, thanks to the possibility of safer nerve-sparing surgery (NS), which could improve functional outcomes such as continence and erection.

Aim: This work aims to develop our own IFS technique, verify its feasibility and describe its per-

operative results in patients indicated for RARP with extended pelvic lymphadenectomy (ePLND).

Materials and methods: From September 2020 to May 2021, 21 RARPs with ePLNDs were performed with IFS (intervention group). The control group ($n = 42$) was selected from a database of patients with RARP with ePLND without IFS operated on between December 2019 and May 2021. The control group was assigned in a 2:1 ratio based on age, body mass index (BMI), and risk classification groups for biochemical recurrence (EAU risk groups). The IFS technique was developed, its reliability and effect on the length of the operation, the number of positive surgical margins (PSM), and the extended PSM (ePSM, defined as PSM in multiple locations or PSM one location with a length greater than 3 mm) were verified. In the case of a positive finding on IFS, periprostatic tissue resection was performed. Baseline and perioperative results were evaluated in both groups.

Results: The two groups did not differ in preoperative and pathological characteristics. The duration of surgery was longer in the intervention group (median 176 minutes, interquartile range – IQR 151–183 vs. 145 minutes, IQR 133–164, $p = 0,0003$). The time from specimen removal to reporting the IFS result was 55 minutes (median), IQR 52–64 minutes. The number of patients with a positive margin (PSM) was in the intervention group 6 (28,6%), while only three patients (14,3%) had an ePSM finding. In the control group, 18 patients with PSM were described (42%), while in 3 (7,1%), ePSM was found. Although the groups did not differ in the total number of PSM ($p = 0,593$), in the control group, there was a smaller number of patients with ePSM ($p = 0,031$). The degree of agreement of IFS with the definitive histopathological finding was 90,5%. The percentage of complete removal of the tumor by secondary resection was 28,6%.

Conclusion: We have demonstrated the feasibility of IFS in RARP with ePLND in the Czech healthcare system. IFS showed good agreement with the definitive histopathological evaluation. It is associated with longer operation time. IFS did not improve overall PSM in this cohort but contributed to complete tumor resection in one-third of PSM

patients. This feasibility study helped to gain experience with IFS and led to the launch of another study with more patients.

KEY WORDS

Prostate cancer, robot-assisted radical prostatectomy, nerve-sparing, neurosafe, peroperative histology, positive surgical margins.

.....

ÚVOD

Roboticky asistovaná radikální prostatektomie (RARP) je dnes celosvětově standardní metodou léčby lokalizovaného karcinomu prostaty (KP) (1). Tato operace s sebou nese dvě zásadní komplikace snižující kvalitu života – močovou inkontinenci a erektilní dysfunkci. Jedna z metod, která prokazatelně zkracuje dobu do úplné kontinence, je tzv. nervy-šetřící operace (NS), která v meta-analýze 27 studií a 13 749 pacientů prokázala lepší míru kontinence šest měsíců od operace v porovnání s technikou bez NS (2). Pokud je provedena tzv. sekundární resekce nervově-cévního svazku při primárně zvolené NS technice (v důsledku pozitivní peroperační histologie), tak je kontinence za 12 měsíců od operace také lepší ve srovnání s technikou bez NS (odds ratio 0,42, interval spolehlivosti 0,23–0,75, $p = 0,005$) (3). NS operace je také tradičně spojena s menší mírou erektilní dysfunkce, kdy ponechání většího množství periprostatické tkáně vede k lepším výsledkům (4). NS metoda je však spojena s rizikem pozitivních chirurgických okrajů (Positive Surgical Margins – PSM). Operátor tak musí operaci a míru NS dobře plánovat. PSM představují významné onkologické riziko, kdy např. PSM > 3 mm nebo multifokální PSM jsou spojeny s významným rizikem ($HR = 2,9$) biochemické recurence (Biochemical Recurrence – BCR) (5). Větší riziko nálezu PSM je při extrakapsulárním šíření KP (Extracapsular Extension – EPE). EPE je relativní kontraindikací k NS (6). Odhadnout EPE nemusí být jednoduché pomocí vyšetření per rectum (Digital Rectal Examination – DRE), nomogramů (7), nebo i multiparametrické magnetické rezonance (mpMRI),

kteří má senzitivitu kolem 57% (8). Neurovascular Structure-adjacent Frozen-section Examination (NeuroSAFE) je metoda intraoperativní histologie (Intraoperative Frozen Section – IFS), při které jsou hodnoceny posterolaterální plochy prostaty v místě, kde se provádí NS technika (9). V případě, že je patologem nalezen PSM, může operátor příslušný úsek doresekovat. NeuroSAFE v průměru sníží míru PSM o 6,5–14% (10, 11). Touto technikou je tak možné zajistit bezpečné provedení NS techniky s potenciálně lepšími funkčními výsledky, a přitom neohrozit onkologické výsledky RARP. Hlavní nevýhodou IFS je její časová a přístrojová náročnost, nehledě na vytížení odborného personálu (9). Cílem této práce je a) definovat vlastní techniku IFS, b) ověřit její proveditelnost a c) popsat její peroperační výsledky u pacientů indikovaných k RARP.

MATERIÁL A METODY

Studijní populace

Do této prospektivní studie bylo zařazeno 21 pacientů s lokalizovaným KP (cT1–2N0M0) indikovaných k RARP, u kterých byla také indikovaná rozšířená pánevní lymfadenektomie (ePLND). Pacienti byli operováni v období září 2020 až květen 2021. Do studie nebyli zařazeni pacienti s předchozí systémovou nebo radiační léčbou. Operační technika, příprava tkáňových bloků a jejich hodnocení bylo připraveno tak, aby bylo u všech pacientů stejné.

Do kontrolní skupiny byli vybráni pacienti z prospektivně vedené databáze. Od prosince 2019 do května 2021 jsme provedli 196 RARP s ePLND. Z tohoto souboru bylo možné přiřadit 42 pacientů v poměru 2:1 jako kontroly dle věku, body mass indexu (BMI) a zařazení do rizikových skupin (low, intermediate a high risk dle EAU risk groups for biochemical recurrence (12)).

Operační technika

Operační technikou byla u obou skupin standardní transperitoneální RARP provedená operačním systémem DaVinci® Xi™ u pacienta v Trendelenburgově poloze. Vstup pro kamerový port je vy-preparován otevřenou technikou pod umbilikem

a uzavřen pomocí Hassonova trokaru. Použity byly další tři robotické trokary v linii kolmé na střední čáru. Pro asistenta byly použity 12mm a 5mm porty. Ablační fáze byla provedena již popsanou technikou (13), NS byla provedena pomocí Hem-o-lok® klipů antegrádní technikou (14). Dorzální venózní svazek (Dorsal Venous Complex – DVC) byl ostře přerušen při navýšení tlaku kapnoperitonea na úroveň 20 mmHg. Uretra byla přerušena v maximální možné délce u apexu prostaty. DVC byl ošetřen ligaturou V-Loc™ 3/0. Prostata byla poté vložena do igelitového sáčku. V kontrolní skupině bylo pokračováno ePLND a rekonstrukční fází. V intervenční skupině následovalo odpojení robotického systému, vyjmutí prostaty rozšířením laparotomie pod umbilikem a odnesení preparátu



Obr. 1. Příprava na krájení a barvení preparátu
Fig. 1. Preparation for slicing and staining the prostate



Obr. 3. Příprava preparátu na IFS, krájení laterálního okraje
Fig. 3. Preparation of the prostate for IFS, slicing of the lateral edge

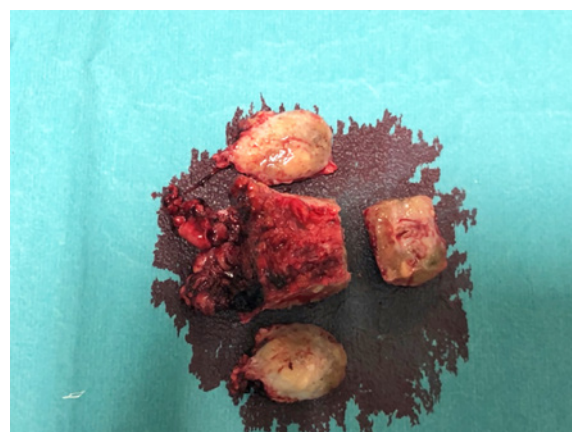
k přípravě na IFS. Operatér na připraveném stolku po zvážení preparátu provedl krájení a barvení preparátu (Obr. 1 a 2).

Technika zpracování a vyšetření preparátu

Spolu s patologií jsme vypracovali modifikovanou techniku inspirovanou technikou NeuroSAFE (9). Byly připraveny 5 mm silné preparáty zahrnující pravý a levý laterální okraj prostaty a 5 mm silný apex (Obr. 3 a 4). Vnější plocha prostaty, stejně jako pravá, levá a vnitřní plocha apexu byly označeny různými barvami, distální část okrajových preparátů a pravá část apexu byly označeny červenou barvou ke správné orientaci při histologickém popisu. Vzorky byly poté odneseny na patologii. Zde byly preparáty změřeny,



Obr. 2. Sada barev k značení preparátu
Fig. 2. Set of colours for marking the tissue



Obr. 4. Příprava preparátu na IFS, pravý a levý laterální okraj a apex před barvením
Fig. 4. Preparation of the prostate for IFS, right and left lateral margins and apex before staining

popsány a nakrájeny na řezy o tloušťce 3–4 mm, kolmo k resekcčnímu okraji prostaty. Tímto jsme získali 10–25 bloků tkáně z každé odeslané části prostaty, které byly za pomoci kryostatu zmrazeny na -20 °C (Obr. 5), následně nakrájeny pomocí mikrotomu na 6 µm silné řezy zkušenou laborantkou a obarveny hematoxylinem a eosinem (H&E). Sklíčka byla poté zhodnocena patologem se specializací na urogenitální tumory. Po rozmrazení byly všechny vzorky fixovány ve formalínu po dobu 24 hod. Po zpracování vzorků v tkáňovém procesoru a jejich zalití do parafinových bloků byly zhotoveny definitivní preparáty, taktéž barvené H&E.

Dokončení operace

Asistent na operačním sále během přípravy na odeslání preparátu na patologii uzavřel laparotomii pokračujícím stehem Safil 2/0, znovu připojil trokary a robotický systém tak, aby bylo možné v operaci pokračovat. Operatér poté provedl ePLND v rozsahu obturatorní a zevní a vnitřní ilické uzliny po křížení s močovodem bilaterálně. Pokud patolog nahlásil nález pozitivního okraje z bloků odeslaných k IFS, bylo provedeno doresekování příslušných periprostatických tkání (kompletní nervově-cévní svazky vlevo nebo vpravo a/nebo periuretrální tkáně v místě, kde přiléhá apex prostaty). Dále byla provedena rekonstrukční fáze metodou ARVUS (13) a veziko-uretrální anastomóza pokračujícím monokrylovým stehem dle Van Velthovena (15), technika rekonstrukce byla u obou skupin (intervenční i kontrolní) stejná.



Obr. 5. Připravené vzorky v kryostatu před krájením
Fig. 5. Prepared samples in cryostat before slicing

Statistika

V obou skupinách byly hodnoceny předoperační charakteristiky pacientů, operační časy, perioperační komplikace a patologické výsledky. V intervenční skupině navíc čas nutný ke zpracování preparátu na IFS, počet pozitivních vzorků, počet doresekování periprostatických tkání při nálezů pozitivního okraje na IFS a korelace IFS s definitivní histopatologií. Byly také definovány tzv. extended PSM (ePSM) jako multifokální PSM nebo jedno ložisko větší než 3 mm (16). Všechny statistické analýzy byly provedeny pomocí Statistica v13 (Tibco Software Inc, USA). Byly použity metody standardní popisné statistiky. Výsledky byly vyjádřeny pomocí mediánu a kvartilu ve formě mezikvartilového rozpětí (interquartile range, IQR), tj. 1. kvartil – 3. kvartil. Použity byly neparametrické testy, jelikož se nejedná o data s normální distribucí. Spojité hodnoty jako věk, BMI a PSA byly hodnoceny pomocí Mann-Whitney U testu. KATEGORIÁLNÍ hodnoty byly hodnoceny pomocí Fisher Exact testu. Vztah mezi spojitými veličinami byl vizualizován bodovým grafem a míra korelace mezi veličinami byla vypočítána pomocí Spearmannova korelačního koeficientu. Hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky významnou.

VÝSLEDKY

Základní charakteristiky souboru popisuje tabulka 1. Obě skupiny se nelišily v základních vstupních parametrech jako věk ($p = 0,610$), Body Mass Index (BMI, $p = 0,670$), Charlson Comorbidity Index (CCI, $p = 0,649$), PSA ($p = 0,948$), International Society of Urological Pathology (ISUP) grade z biopsie ($p = 0,326$), EAU risk group ($p = 0,532$) a klinické T stadium ($p = 0,703$).

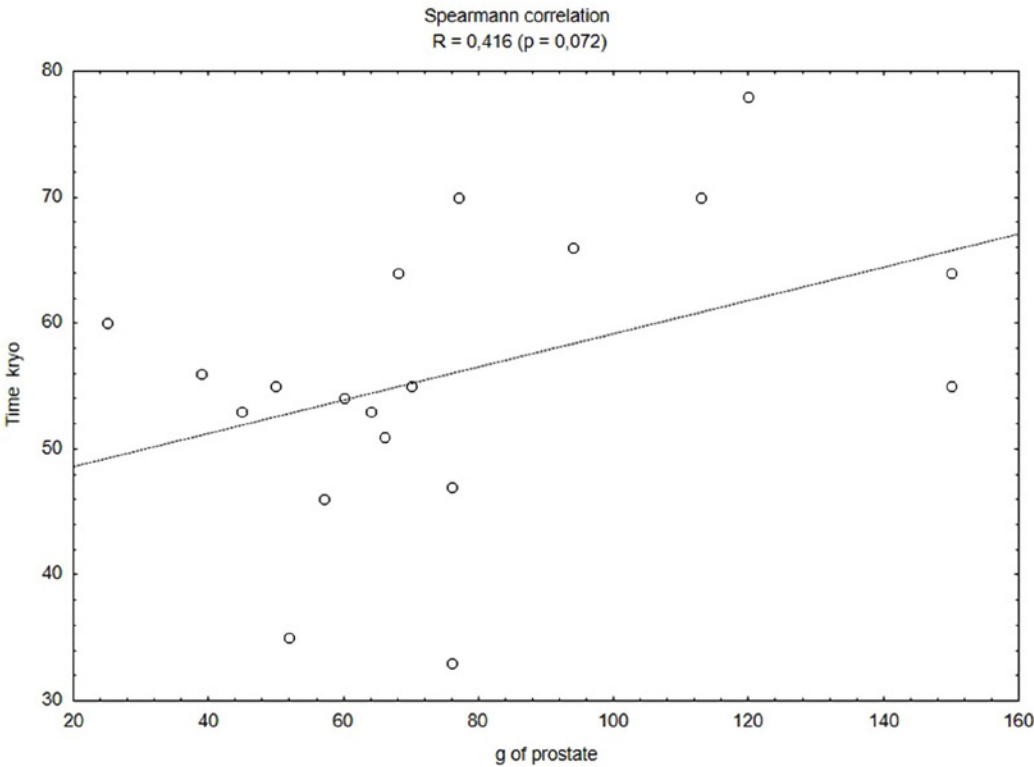
V intervenční skupině byl medián krevních ztrát 200ml (IQR 200–400ml), v kontrolní skupině byl medián také 200ml (IQR 150–350ml) ($p = 0,520$). Jediná peroperační komplikace se vyskytla v intervenční skupině. Jednalo se o poranění rekta, které bylo ošetřeno peroperačně suturou ve dvou vrstvách. Délka operace byla delší v intervenční skupině (medián 176 minut, IQR 151–183 vs. 145 minut, IQR 133–164, $p = 0,0003$). Podobně konzolový čas byl delší v intervenční skupině (medián 137 minut, IQR 127–152 minut vs.

Tab. 1. Základní charakteristiky souborů

Tab. 1. Basic characteristics of the cohorts

Parametr	Intervenční skupina n = 21	Kontrolní skupina n = 42	Hodnota p
Věk (roky, medián, IQR)	67 (63–70)	67 (62–70)	0,610
BMI (medián, IQR)	29 (26,8–32,0)	29 (26,3–31,1)	0,670
CCI (medián, IQR)	2 (2–3)	2 (2–3)	0,649
PSA (ng/ml, medián, IQR) Kategorie PSA (n, %)	6,6 (5,2–11,2)	7,03 (4,7–9,8)	0,948
< 4	3 (14,3 %)	7 (16,7 %)	
4–10	12 (57,1 %)	25 (59,5 %)	
10–20	6 (28,6 %)	6 (14,3 %)	
> 20	0 (0,0 %)	4 (9,5 %)	
ISUP grade z biopsie (n, %)			0,326
1	4 (19,0 %)	4 (9,5 %)	
2	5 (23,8 %)	14 (33,3 %)	
3	6 (28,6 %)	13 (31,0 %)	
4	1 (4,8 %)	7 (16,7 %)	
5	5 (23,8 %)	4 (9,5 %)	
EAU risk group (n, %)			0,532
1	4 (19,0 %)	4 (9,5 %)	
2	9 (42,9 %)	22 (52,4 %)	
3	8 (38,1 %)	16 (38,1 %)	
Klinické T stadium			0,703
T1c	11 (52,4 %)	25 (59,5 %)	
T2a/b	6 (28,6 %)	12 (28,6 %)	
T2c	4 (19,0 %)	5 (11,9 %)	
T3	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	

IQR – mezikvartilové rozpětí, CCI – Charlson Comorbidity Index, PSA – prostatický specifický antigen, ISUP – International Society of Urological Pathology, EAU – European Association of Urology



Graf 1. Míra korelace velikosti prostaty (g) a délky histopatologického hodnocení (IFS) v minutách
Graph 1. The degree of correlation between prostate size (g) and length of histopathological evaluation (IFS) in minutes

Tab. 2. Operační časy a peroperační data

Tab. 2. Operating times and peroperative data

Parametr	Intervenční skupina n = 21	Kontrolní skupina n = 42	Hodnota p
Krevní ztráta (ml, IQR)	200 (200–400)	200 (150–350)	0,520
Komplikace Clavien ≥ 3	1	0	-
Čas operace (min, medián, IQR)	176 (151–183)	145 (133–164)	0,0003
„Konzolový“ čas (min, medián, IQR)	137 (127–152)	111 (101–128)	0,0001
Čas nutný od odnesení preparátu po nahlášení výsledků (min, medián, IQR)	55 (52–64)	-	-
Příprava preparátu před odnesením (min, medián, IQR)	8 (7–9)	-	-
Doba nutná k vyjmutí preparátu a znovu připojení operačního systému (min, medián, IQR)	10 (8,5–12,5)	-	-

IQR – mezikvartilové rozpětí

111 minut, IQR 101–128 minut, $p = 0,0001$). Čas od odnesení preparátu po nahlášení výsledku IFS byl 55 minut (medián), IQR 52–64 minut. Byl pozorován trend v závislosti velikosti prostaty a doby nutné pro nahlášení výsledků IFS (graf 1), míra korelace $R = 0,416$ ovšem nebyla statisticky významná ($p = 0,072$). Příprava preparátu před odesláním na patologii trvala 8 minut (medián, IQR 7–9), přerušení výkonu kvůli vyjmutí preparátu a znovu připojení ramen operačního systému tak, aby bylo možné pokračovat v robotické operaci, trvalo 10 minut (medián, IQR 8,5–12,54). Operační časy a perioperační data shrnuje tabulka 2.

Obě skupiny se významně nelišily ve velikosti prostaty ($p = 0,092$), patologickém T stadiu ($p = 0,582$) a patologickém ISUP grade ($p = 0,656$). Počet odebraných uzlin se také významně nelišil, medián v intervenční skupině byl 17 (IQR 15–20) a 17 (IQR 12–22) v kontrolní skupině ($p = 0,492$). V kontrolní skupině bylo více pN1 nálezů (16,7 % vs. 9,5 % v intervenční), rozdíl však nebyl statisticky významný ($p = 0,705$). Počet pacientů s pozitivním okrajem (PSM) byl v intervenční skupině 6 (28,6 %), přičemž jen u 3 pacientů (14,3 %) byl nález ePSM. V kontrolní skupině bylo popsáno 18 pacientů s PSM (42 %), kdy u 3 (7,14 %) byl nález ePSM. Skupiny se v celkovém počtu PSM nelišily ($p = 0,593$), v kontrolní skupině byl menší počet pacientů s ePSM ($p = 0,031$). Patologické výsledky shrnuje tabulka 3.

V intervenční skupině byl medián počtu patologem připravených bloků k IFS 19 (IQR 19–22,5). Karcinom prostaty byl nalezen v IFS u 20 (95,2 %)

pacientů, přičemž pozitivní okraj byl popsán v 10 (47,6 %) případech. V 5 případech byl pozitivní pouze apex, ve 4 apex a obvod a v jednom případě pouze obvod. Doresekování bylo provedeno u 9 (42,9 %) pacientů, kdy u 2 pacientů byl nalezen tumor v doresekované tkáni (22,2 %), u ostatních nálezů nedošlo ke změně v definitivním hodnocení preparátu. Ve finální histologii bylo zjištěno, že 2 (9,5 %) vzorky IFS byly vyhodnoceny jako falešně pozitivní. V definitivním hodnocení byl počet PSM v intervenční skupině po odečtení 2 falešně pozitivních a 2 případů úspěšně doresekovaných pouze 6 (28,6 %). Míra shody IFS s definitivním histopatologickým nálezem tak byla v 90,5 % případů. Procento úspěšně doresekovaných vzorků bylo 28,6 %. Jednalo se o doresekování fokálně pozitivních nálezů v apexu a dodatečná excize byla provedena z oblasti kolem uretry. Data z této analýzy shrnuje tabulka 4.

DISKUZE

Do roku 2019 nebyla publikována žádná prospektivní studie hodnotící IFS u RARP (10). Dinneen et al. publikovali první randomizovanou studii, ve které prokázali proveditelnost, bezpečnost a dobrou shodu mezi IFS a definitivním histopatologickým hodnocením (6). V naší studii proveditelnosti jsme zjistili podobné výsledky, kdy IFS se v 90,5 % shodovala s definitivním histopatologickým nálezem. Nebyl zjištěn žádný falešně negativní případ. Podobné výsledky publikovali

Tab. 3. Patologické výsledky

Tab. 3. Pathologic results

Parametr	Intervenční skupina n = 21	Kontrolní skupina n = 42	Hodnota p
Velikost prostaty (g, IQR)	66 (54–77)	55 (50–70)	0,092
Velikost prostaty (n, %)			
< 50	3 (14,3 %)	9 (21,4 %)	
50–69	9 (42,9 %)	21 (50,0 %)	
70–99	5 (23,8 %)	11 (26,2 %)	
> 100	4 (19,0 %)	1 (2,4 %)	
Patologické stadium			0,582
pT0	1 (4,8 %)	0 (0,0 %)	
pT2a/b	1 (4,8 %)	1 (2,4 %)	
pT2c	9 (42,9 %)	21 (50,0 %)	
pT3a	8 (38,0 %)	10 (23,8 %)	
pT3b	2 (9,5 %)	9 (21,4 %)	
pT4	0 (0,0 %)	1 (2,38 %)	
Patologický ISUP			0,656
1	0 (0,0 %)	1 (2,4 %)	
2	7 (35,0 %)	15 (35,7 %)	
3	4 (20,0 %)	14 (33,3 %)	
4	3 (15,0 %)	3 (7,1 %)	
5	6 (30,0 %)	9 (21,4 %)	
Medián počtu odebraných uzlin (IQR)	17 (15–20)	17 (12–22)	0,492
pN0 (n, %)	19 (90,5 %)	35 (83,3 %)	0,705
pN1 (n, %)	2 (9,5 %)	7 (16,7 %)	
PSM	6 (28,0 %)	18 (42,0 %)	0,593
pT3 (počet PSM/celkový pT3, %)	5/10 (50,0 %)	10/19 (53,0 %)	
ePSM	3 (14,3 %)	3 (7,1 %)	0,031

ISUP – International Society of Urological Pathology, PSM – pozitivní chirurgický okraj, IQR – mezikvartilové rozpětí, ePSM – extended PSM (více ložisek PSM, nebo jedno větší než 3 mm)

Dinneen et al. (6). Samotný způsob přípravy preparátu urologem na operačním sále nebyl technicky ani časově příliš náročný (medián 8 minut). Doba nutná k vyšetření preparátu a oznámení výsledku IFS patologem byla 55 minut (medián). Provedení IFS vyžadovalo u RARP s ePLND navíc 30 minut (medián) ve srovnání s kontrolní skupinou. Tato hodnota je poloviční ve srovnání s prací Dinneen et al. (6), ale byla srovnatelná se zkušenostmi největšího centra provádějícího standardně IFS – Martini klinik v Hamburku, kde jejich metoda vyžaduje navíc 35 minut (+ 4 minuty v případě doresekování) (17). Nutno dodat, že vyšetřovány byly v obou pracích jen obvodové okraje prostaty bez apexu. V našem souboru jsme u všech pacientů vyšetřovali i apex, ve kterém jsme našli pozitivní okraj u 9 z 10 případů PSM. Byl pozorován jasný trend ve vztahu času nutném k vyšetření IFS a velikosti prostaty, statistická významnost (v našem souboru $p = 0,072$) by patrně byla prokázána při větším počtu pacientů. Naše pracoviště také nemá možnost vyšetřit preparát přímo na operačním sále a je

nutné jej dopravit zhruba 500 metrů do jiné budovy. Čas nutný k vyšetření by tak mohl být i nižší. Doba čekání na výsledek jsme v našem souboru využili k provedení ePLND, čímž jsme docílili minimalizace doby nečinnosti operačního týmu. Při provedení operace bez ePLND by musel tým 55 minut čekat. Jiný přístup byl zvolen v práci turecké skupiny (tzv. Istanbul preserve), kteří na patologii provedli nakrájení a vyhodnocení kompletního povrchu prostaty, což dle autorů trvalo 57 ± 12 minut (18). Někteří autoři provádějí histologické vyšetření suspektních okrajů při RARP nesystematicky jen u vybraných pacientů a z části povrchu prostaty, kdy na základě předoperačních nebo peroperačních pochybností provedou vyšetření určitého suspektního okraje (10). V České republice byly také publikovány výsledky této metody odběru části dorzolaterálního okraje prostaty. Ve 14,7 % případů byla tato histologie pozitivní a vedla k doresekování příslušného nervově-cévního svazku (Neuro-Vascular Bundle, NVB). Pooperačně mělo 90,0 % pacientů pooperačně neměřitelné PSA (19).

Tab. 4. Výsledky IFS

Tab. 4. Results of IFS

Parametr	Intervenční skupina n = 21
Medián počtu připravených bloků k IFS (n, IQR)	19 (19–22)
Přítomnost karcinomu v blocích IFS (n, %)	20 (95,2 %)
Pozitivní okraj v IFS (n, %)	10 (47,6 %)
Apex (n)	5
Apex + obvodové okraje (n)	4
Obvodové okraje (n)	1
Doresekování (n, %)	9 (42,9 %)
Nález tumoru v doresekované tkáni (n, %)	2 z 9 (22,2 %)
Úspěšné doresekování z celkového počtu PSM u IFS (n, %)	2 z 8 (25,0 %)
Míra shody IFS a definitivní histopatologie	19 (90,5 %)
Falešně pozitivní nález z IFS (n, %)	2 (9,5 %)
Falešně negativní nález z IFS (n, %)	0 (0,0 %)

IFS – intraoperativní histologie, IQR – mezikvartilové rozpětí, PSM – pozitivní chirurgický okraj

Při porovnání metody intervenční skupiny s kontrolou bez IFS nebyl zjištěn rozdíl v předoperačních i peroperačních výsledcích (kromě času operace). Míra PSM byla relativně vysoká v obou skupinách, což lze přisuzovat poměru pacientů s pT3 nálezem (téměř 50 %) a nálezem pN1 (9,5 a 16,7 %). Data z velkého německého souboru 11 069 pacientů ukazují míru PSM u pT3 kolem 50 % (9). Při analýze míry PSM jsme zjistili, že jen u 14,3 % pacientů v intervenční a 7,14 % v kontrolní skupině byly zjištěny ePSM. Tyto jsou přitom jednoznačným nepříznivým parametrem ve vztahu k BCR. Ve studii Koskas et al. byli sledováni pacienti s ePSM a tzv. focal PSM (fPSM, definováno jako jedno ložisko s ≤ 3 mm pozitivním okrajem) po dobu osmi let. V multivariantní analýze byly ePSM spojeny s vyšším rizikem BCR v porovnání s fPSM (HR 6,11, 95% interval spolehlivosti 3,25–11,49, $p < 0,001$). Doba do BCR byla také delší (57,2 vs. 89,2 měsíců, $p < 0,001$) (16). Jedná se tak pravděpodobně o dvě různé situace, kdy můžeme fPSM chápat jako malé riziko budoucí recidivy. Často se totiž může jednat o „falešné“ PSM způsobené manipulací s prostatou během RARP, kdy je natržena kapsula nebo periprostatické tkáně, aniž by byly tyto ponechány v lůžku. PSM nalezené v jednom místě s velikostí ≤ 3 mm mají podobnou míru BCR jako pacienti bez PSM (20, 21).

Dlouhodobé onkologické výsledky IFS jsme během krátké doby sledování nezhodnotili. IFS ale pomohla odstranit ponechaný nádor u 25 % pacientů,

což je srovnatelné s publikovanými pracemi, kde míra detekce nádoru v doresekované tkáni byla 0–42,4 % (10). Přežití bez BCR pacientů primárně bez PSM a pacientů bez PSM po doresekování na základě positivity okraje na IFS je stejné. Hatzichristodoulou publikoval pětileté přežití bez BCR pacientů primárně bez PSM a sekundárně bez PSM u pT2 (96,9 % vs. 100 %, $p = 0,146$) a u pT3 tumorů (91,2 % vs. 92,1 %, $p = 0,811$) (22).

Vlastní technika doresekování není jednoznačně stanovena. Obecně je doporučeno v případě positivity obvodů v místě NVB tyto kompletně odstranit (9). V našem souboru jsme volili kompletní resekci NVB, v případě positivity kolem apexu jsme odstranili periuretrální tkáň vlevo nebo vpravo.

Limitací této pilotní práce je kromě malého souboru pacientů, absence dlouhodobých onkologických výsledků i absence vyhodnocení přínosu IFS k lepším funkčním výsledkům RARP.

Na základě zkušeností získaných s prováděním IFS provádíme tuto systematickou metodu rutinně u vybraných pacientů a zároveň prospektivně sledujeme její dopad na výsledky RARP s ePLND.

ZÁVĚRY

Standardní vyšetření IFS u každého operovaného pacienta a doresekování tkání v případě jejich positivity je způsob, kterým lze dosáhnout lepších

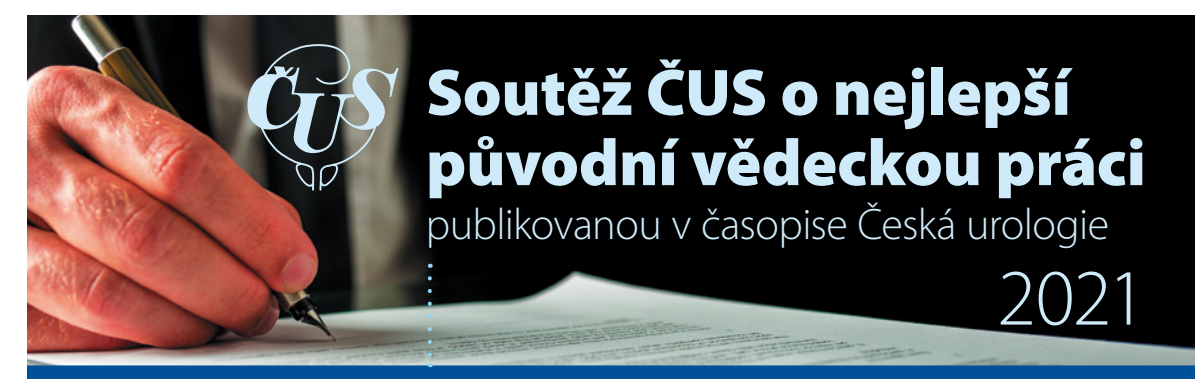
onkologických i funkčních výsledků RARP. Jejich implementace není snadná pro svou časovou, lidskou i přístrojovou náročnost a vyžaduje zejména velkou spolupráci patologie. Některé otázky (např. zda IFS provádět rutinně u každého pacienta, nebo jen u rizikových, jak připravit preparát k IFS a zejména jakým způsobem provést doresekování) nejsou zcela jasné

zodpovězeny. V naší studii jsme prokázali proveditelnost systematického IFS u RARP s ePLND v systému českého zdravotnictví. Tato práce zároveň slouží k získání zkušeností s touto metodou a umožňuje nám prospektivně pokračovat v praktické aplikaci IFS i zkoumání jejího dlouhodobého dopadu na pacienty, kteří podstoupí RARP s ePLND.

LITERATURA

1. Costello AJ. Considering the role of radical prostatectomy in 21st century prostate cancer care. *Nat Rev Urol* 2020; 17(3): 177–188. doi:10.1038/s41585-020-0287-y.
2. Reeves F, Preece P, Kapoor J, et al. Preservation of the neurovascular bundles is associated with improved time to continence after radical prostatectomy but not long-term continence rates: Results of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015; 68(4): 692–704. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.020.
3. Michl U, Tennstedt P, Feldmeier L, et al. Nerve-sparing Surgery Technique, Not the Preservation of the Neurovascular Bundles, Leads to Improved Long-term Continence Rates After Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2016; 69(4): 584–589. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.037.
4. Tewari AK, Srivastava A, Huang MW, et al. Anatomical grades of nerve sparing: a risk-stratified approach to neural-hammock sparing during robot-assisted radical prostatectomy (RARP). *BJU Int* 2011; 108(6b): 984–992. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10565.x
5. Rajan P, Hagman A, Sooriakumaran P, et al. Oncologic Outcomes After Robot-assisted Radical Prostatectomy: A Large European Single-centre Cohort with Median 10-Year Follow-up. *Eur Urol Focus* 2018; 4(3): 351–359. doi: 10.1016/j.euf.2016.10.007.
6. Dinneen E, Haider A, Grierson J, et al. NeuroSAFE frozen section during robot-assisted radical prostatectomy: peri-operative and histopathological outcomes from the NeuroSAFE PROOF feasibility randomized controlled trial. *BJU Int* 2021; bju.15256. doi: 10.1111/bju.15256.
7. Rocco B, Sighinolfi MC, Sandri M, et al. Is Extraprostatic Extension of Cancer Predictable? A Review of Predictive Tools and an External Validation Based on a Large and a Single Center Cohort of Prostate Cancer Patients. *Urology* 2019; 129: 8–20. doi: 10.1016/j.urology.2019.03.019.
8. de Rooij M, Hamoen EHJ, Witjes JA, et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* 2016; 70(2): 233–245. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.029.
9. Schlomm T, Tennstedt P, Huxhold C, et al. Neurovascular Structure-adjacent Frozen-section Examination (NeuroSAFE) Increases Nerve-sparing Frequency and Reduces Positive Surgical Margins in Open and Robot-assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: Experience After 11 069 Con 2012; 62: 333–340. doi: 2012.04.057.
10. Dinneen EP, Van Der Slot M, Adasonla K, et al. Intraoperative Frozen Section for Margin Evaluation During Radical Prostatectomy: A Systematic Review. *Eur Urol Focus* 2020; 6(4): 664–673. doi: 10.1016/j.euf.2019.11.009.
11. Preisser F, Theissen L, Wild P, et al. Implementation of Intraoperative Frozen Section During Radical Prostatectomy: Short-term Results from a German Tertiary-care Center. *Eur Urol Focus* 2021; 7(1): 95–101. doi: 10.1016/j.euf.2019.03.007.
12. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, et al. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on prostate cancer. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>. Accessed March 13, 2021.
13. Student V, Vidlar A, Grepl M, et al. Advanced Reconstruction of Vesicourethral Support (ARVUS) during Robot-assisted Radical Prostatectomy: One-year Functional Outcomes in a Two-group Randomised Controlled Trial. *Eur Urol* 2017; 71(5): 822–830. doi: 10.1016/j.eururo.2016.05.032.

14. Kumar A, Patel VR, Panaiyadiyan S, et al. Nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy: Current perspectives. *Asian J Urol* 2021; 8(1): 2–13. doi: 10.1016/j.ajur.2020.05.012.
15. Van Velthoven RF, Ahlering TE, Peltier A, et al. Technique for laparoscopic running urethrovesical anastomosis: The single knot method. *Urology* 2003; 61(4): 699–702. doi: 10.1016/S0090-4295(02)02543-8.
16. Koskas Y, Lannes F, Branger N, et al. Extent of positive surgical margins following radical prostatectomy: impact on biochemical recurrence with long-term follow-up. *BMC Urol* 2019; 19(1): 37. doi: 10.1186/s12894-019-0470-8.
17. Beyer B, Schlomm T, Tennstedt P, et al. A Feasible and Time-efficient Adaptation of NeuroSAFE for da Vinci Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2014; 66(1): 138–144. doi: 10.1016/j.eururo.2013.12.014.
18. Öbek C, Saglican Y, Ince U, et al. Intra-surgical total and re-constructible pathological prostate examination for safer margins and nerve preservation (Istanbul preserve). *Ann Diagn Pathol* 2018; 33: 35–39. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2017.11.010.
19. Babjuk M, Příman O, Žemličková B, Veselý Š, Grega M. Role perioperační biopsie u robotické radikální prostatektomie pro karcinom prostaty. Studie proveditelnosti a krátkodobé výsledky. *Ces Urol* 2020; 24(Suppl. A): page 29.
20. Preisser F, Coxilha G, Heinze A, et al. Impact of positive surgical margin length and Gleason grade at the margin on biochemical recurrence in patients with organ-confined prostate cancer. *Prostate* 2019; 79(16): 1832–1836. doi: 10.1002/pros.23908.
21. Sooriakumaran P, Ploumidis A, Nyberg T, et al. The impact of length and location of positive margins in predicting biochemical recurrence after robot-assisted radical prostatectomy with a minimum follow-up of 5 years. *BJU Int* 2015; 115(1): 106–113. doi: 10.1111/bju.12483.
22. Hatzichristodoulou G, Wagenpfeil S, Weirich G, et al. Intraoperative frozen section monitoring during nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of partial secondary resection of neurovascular bundles and its effect on oncologic and functional outcome. *World J Urol* 2016; 34(2): 229–236. doi: 10.1007/s00345-015-1623-3.



Soutěž ČUS



Všechny původní vědecké práce publikované v časopise Česká urologie v roce 2021 budou do soutěže zařazeny automaticky. Podmínkou zařazení je, že první autor bude urolog.

Vítězné práce budou vyhlášeny na Výroční konferenci ČUS 2022.

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

Pozícia laparoskopie v operačnej terapii urolitiázy

The place of laparoscopy in the surgical treatment of urolithiasis

Michaela Motolová

Urologie, Barmherzige Schwestern Krankenhaus Wien

Došlo: 4. 4. 2021

Přijato: 7. 6. 2021

Kontaktní adresa:

MUDr. Michaela Motolová
Urologie, Barmherzige Schwestern
Krankenhaus Wien
Stumpergasse 13, 1060 Wien
e-mail: michaela.motolova@bhs.at

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

Hlavní stanovisko práce: Laparoskopická chirurgie je efektivním nástrojem k sanácii objemných a komplexných renálnych/ureterálnych konkrémentov, špeciálne pri anomáliach horného urotraktu. Zároveň umožňuje prevedenie prídavných procedúr v jednej dobe. Je legitímny doplnkom spektra minimálne invazívnych techník.

The major statement: Laparoscopic surgery is an effective tool to manage large and complex kidney/ureteral stones, just like it is in the cases of upper urinary tract abnormalities. Simultaneously it allows adjunctive procedures in the same session. It complements legitimately other minimally invasive procedures.

SOUHRN

Motolová M. Pozícia laparoskopie v operačnej terapii urolitiázy.

Cíl: Cieľom tejto práce je poukázať prostredníctvom prípadovej štúdie na výhody laparoskopického manažmentu sanácie komplexnej a objemnej pelvi-/ureterolitiázy, špeciálne v situáciach, kedy endoskopická terapia nepredstavuje suficientnú alternatívu. Zároveň tak povzbudzuje skúsených laparoskopických chirurgov k rozšíreniu ich poľa záujmu o terapiu litiázy.

Metodika: Táto unicentrická retrospektívna štúdia prezentuje dáta získané v období od 02/2017 do 02/2021. Inkluzívnym kritériom bol primárne laparoskopický prístup k riešeniu konkrémentov horného urotraktu v jednej dobe. Dovedna bolo zahrnutých 16 pacientov v nasledujúcich indikáciach: pyelolitotómia u ren arcuatus, pyelolitotómia u solitárnej objemnej a hyperdenznej pelvilitiázy, ureterolitotómia pri komplikovanej proximálnej ureterolitiáze a tiež pri enkrustovanom ureterálnom stente, pyeloplastika v kombinácii s pyelolitotómiou. Primárnym výstupom má byť posúdenie efektivity laparoskopie – to je založené na vyhodnotení stone free rate (SFR), dĺžky operácií a hospitalizácií, rovnako ako miery komplikácií. Sekundárne výstupy vyplývajú z komparatívnej analýzy s endoskopickými technikami – retrográdnou intrarenálnou chirurgiou (RIRS) a perkutánnou nefrolitolapaxiou (PCNL).

Výsledky: Stone free situácia bola dosiahnutá vo všetkých prípadoch – 100% v jednej dobe. Priemerný operačný čas bol 41 minút. Maximálny stupeň komplikácii podľa klasifikácie Clavien–Dindo bol zaznamenaný I°. Vekový rozptyl pacientov sa pohyboval medzi 24–78 rokmi. Priemerná doba hospitalizácie bola 4 dni. Pacienti neboli vystavení prídanej radiačnej záťaži.

Záver: Laparoskopická sanácia litiázy je rezervovaná pre neštandardné situácie, v raritných prípadoch u selektovaných pacientov. V rukách skúseného experta je bezpečnou a minimálne invazívnou modalitou s vysokou mierou efektivity, čím púta na seba čoraz väčšiu pozornosť u zahraničných expertov.

KLÍČOVÉ SLOVÁ

Laparoskopia, podkovovitá oblička, pyelolitotómia, ureterolitotómia.

SUMMARY

Motolová M. The place of laparoscopy in the surgical treatment of urolithiasis.

Objective: The aim of this case study is to show the advantages of laparoscopic management for therapy of complex and large pelvi-/uretherolithiasis, particularly in situations where an endoscopic approach is not successful or feasible. Simultaneously it should encourage the experienced laparoscopic surgeons to broaden their fields of interest to the therapy of urolithiasis.

Methods: This single-center, retrospective study presents data collected from 02/2017 to 02/2021. Inclusion criteria: Primary laparoscopic access for therapy of lithiasis in upper urinary tract in a single session. Altogether 16 patients were subsumed – with these indications: 2x pyelolithotomy (PL) for calculi in one-half of a horseshoe kidney, 5x PL for solitary large renal pelvic stones, 2x ureterolithotomy (UL) for management of large proximal ureteric stones 1x UL in the indication of an encrusted ureteral stent, with maximum stone – mass in distal ureteral portion. 6x pyeloplasty with concomitant pyelolithotomy. Primary endpoint was the evaluation of effectivity of the laparoscopic procedures based on stone free rate,

operative time, complication-rate and recovery time. Secondary endpoint was the comparison with endoscopy – retrograde intrarenal surgery and percutaneous nephrolithotomy.

Results: Stone free results were achieved in all cases of our study – 100% in only 1 session. Average OP time was 42 minutes. The maximal grade of complications according to the Clavien–Dindo classification was Grade I. Age range of patients: from 24 to 78 years. Average hospitalization time was 4 days. No additional radiation exposure of patients was necessary.

Conclusion: Laparoscopic stone surgery is reserved for extraordinary situations, in rare cases of selected patients. In expert hands it is a safe and minimally invasive modality with high efficacy, therefore is of growing interest to urologists all over the world.

KEY WORDS

Laparoscopy, pyelolithotomy +/- pyeloplasty, ren arcuatus, ureterolithotomy.

.....

ÚVOD

V súčasnosti je urolitiáza horného urotraktu riešená dominantne endourologickými intervenciami (RIRS, PCNL) a extrakorporálnou litotrypsiou rázovou vlnou. V malom percente prípadov bývame však konfrontovaní i so situáciami, kedy vyvstáva indikácia k chirurgickej sanácii. Typicky je tomu tak pri prítomnosti anatomických abnormalít v zmysle – ren arcuatus, malrotatio renis, ectopia renis či syndrómu ureteropelvinnej junkcie (UPJ), pri výskyte symptomatickej litiázy v renálnom divertikli, komplexnej a objemnej pelvi-/ureterolitiázy. „Otvorená“ chirurgická terapia nesie už niekoľko desaťročí štatút obsolentnosti, predovšetkým pre svoj invazívny charakter a konsekvencie z toho vyplývajúce – vyššia miera komplikácií, dlhšia doba rekonvalescencie. Nemožno jej však objektívne uprieť vysokú úspešnosť v dosahovaní stone free situácie v jednej terapeuticko dobe. Rezervovaná

zostáva už len pre „extrémne“ situácie po zlyhaní mininvazívnych techník. Synonymom modernej chirurgie je laparoscopia, práve ona nám umožnila spojiť miniinvazivitu s dostatočnou radikalitou a dobre sa tým etablovala i v urologickej chirurgii. V renálnej chirurgii má obzvlášť silnú pozíciu. Najčastejšie sa jedná o nefrektómie pri malignite/afunkcii, parciálne nefrektómie, nefroureterektómie a pyeloplastiky. Obrovské skúsenosti s týmito výkonmi nabádajú expertov v laparoskopii k ich aktívnemu uplatneniu i v ďalšom indikačnom spektre – manažmente urolitiázy (1, 2).

METODIKA

Retrospektívna analýza dát získaných za obdobie 02/2017–02/2021. Zaradené boli všetky prípady, u ktorých bola laparoskopická sanácia indikovaná ako prvá intervencia v manažmente litiázy horného urotraktu s intenciou jednodobého definitívneho riešenia. Súbor tak obsahuje dovedna 16 pacientov: 2x pyelolitotómia u ren arcuatus, 5x pyelolitotómia bez anomálie urotraktu, 3x ureterolitotómia a 6x pyeloplastika so simultánnou extrakciou pelvilitiázy. Diagnostika bola u všetkých pacientov minimálne vo forme natívneho CT urotraktu. CT zobrazenie ponúklo údaje o anatomickej lokalizácii a charaktere konkrémentu – početnosť, veľkosť, denzita. Primárne sledované endpointy boli nasledujúce: dosiahnutie stone free situácie, dĺžka trvania operačného výkonu, miera komplikácií. Sekundárne perioperačný priebeh a rýchlosť rekonvalescencie.

Za stone free bol považovaný len pacient, ktorý nemal žiadne reziduálne fragmenty.

Dosiahnutie stone free situácie bolo možné verifikovať aspekciou už intraoperatívne takmer vo všetkých prípadoch. U každého však bol na 2. postoperatívny deň prevedený natívny nefrogram. USG kontrola mala najväčší význam v prípade pôvodne semikontrastnej pelvilitiázy u ren arcuatus.

Práca sa tiež v kazuistickom štýle podrobnejšie venuje dvom prípadom – v prvom demonštruje „klasickú“ laparoskopickú pyelolitotómiu u ren arcuatus. Druhý ponúka pohľad na riešenie

„extrémnej situácie“ – komplexnej multiplicitnej litiázy pri UPJ-syndróme, s cieľom poukázať na možnosti efektívneho kombinovania laparoskopie s endourologickými technikami. Tento prípad nebol zahrnutý do štatistického spracovania výsledkov našej štúdie, nakoľko už preoperatívne bolo anticipované niekoľkodobé kombinované operatívne riešenie, čo je v rozpore so základnou premisou štúdie – čisto laparoskopická, kompletná sanácia v jednej dobe.

Porovnanie vlastných výsledkov s výstupmi štúdií realizovaných v zahraničných centrách, špecializovaných na terapiu urolitiázy i laparoskopicky.

VÝSLEDKY

V období medzi 02/2017–02/2021 bolo prevedených 7 laparoskopických pyelolitotomií. Z toho 2x pri anomálii obličky v zmysle ren arcuatus pre solitárne konkrémenty o veľkosti 1,8 a 2,5 cm. 5x padlo rozhodnutie pri solitárnej pelvilitiáze väčšej ako 2 cm (max. 3,6 cm) pri CT denzitách 976–1 360 HU. Priemerný operačný čas bol 43 minút (35–51 minút).

Veková skladba pacientov: 37–74 rokov. SFR 100%.

V sledovanom období boli realizované i 3 laparoskopické ureterolitotomie – 2x pre proximálnu ureterolitotómiu (2,1 resp. 2,4 cm, s CT-denzitami 1 263 resp. 1 312 HU) – pacientky mali anamnesticky po opakovaných komplikovaných ureterorenoskopických intervenciách a v jednom prípade bola prítomná i sekundárne fibrotická stenóza močovo-odu v mieste lôžka konkrémentu. V jednom prípade distálny konkrément o veľkosti 3,2 cm s denzitou 1 439 HU pri preexpirovanom, parciálne enkrustovanom stente. Priemerný operačný čas bol 41 minút (37–45 minút). Vo všetkých prípadoch sa jednalo o pacientov nad 70 rokov, polymorbídnych, ktorí výrazne profitovali z krátkych výkonov a kompletnej sanácie litiázy v jednej dobe.

Komplikácie nenastali žiadne intra- ani perioperačné.

Ureterálne stenty boli už preoperatívne zavedené u všetkých 5 pyelolitotomií bez anatomickej

anomálie a u všetkých 3 ureterolitotomií. intraoperatívne boli vymenené za nové. Odstránené boli ambulantne v 6.–8. týždni po výkone.

Cielený drén bol odstránený 2. pooperačný deň rovnako ako permanentný močový katéter. V prípade ureterolithotómii bol močový katéter ponechaný na 7 dní.

Stone-free situácia bola dosiahnutá u všetkých pacientov. Celková doba hospitalizácie pacientov bola 3–4 dni.

Za sledované obdobie bolo prevedených tiež 6 LSK-pyeloplastík sec. Anderson-Hynes so simultánnou extrakciou solitárnej pelvilitiázy (o veľkosti 1,2–2,3 cm s CT denzitami v rozmedzí 876–1 309 HU). Postoperatívny priebeh bol obdobný ako v prípade izolovaných pyelolitotomií, s jediným rozdielom, že močový katéter bol podobne ako u ureterolitotómii ponechaný na 7 dní. SFR 100%. Priemerný operačný čas bol 51 minút (45–56 minút). Doba hospitalizácie 4–8 dní. Komplikácie neboli zaznamenané žiadne. Veková štruktúra sledovaného súboru bola v rozmedzí 24–68 rokov.

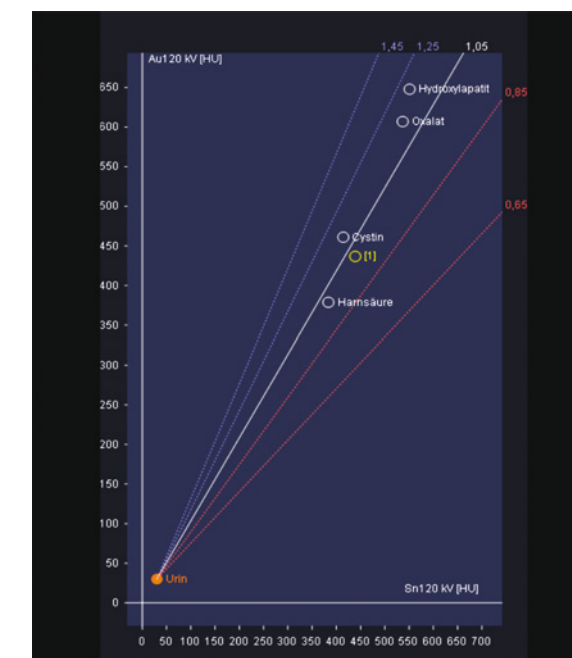
Kazuistika 1: Laparoskopická pyelolitotomia u ren arcuatus

Prezentujem prípad 52-ročného pacienta s minimálne symptomatickou odliatkovou litiázou v ľavom segmente podkovovitej obličky. CT-priemodiagnostika bola prevedená v 09/2020. Pyelolitíáza o veľkosti 1,9 cm vykazovala denzitu pod 500 HU (Obr. 1). Po dohode s pacientom bola zahájená disolučná – alkalizačná terapia preparátom Uralyt – U.

Po 2 mesiacoch prichádza pacient s kontrolným CT-nálezom (Obr. 2 – A, B, C). Terapia napriek dobrej compliance pacienta nepriniesla očakávaný efekt, neboli zaznamenané ani minimálne zmeny parametrov pelvilitiázy. Nutné aktívne operačné riešenie. S ohľadom na prítomnosť anatomickej variety a snahu o čo možno najrýchlejšie riešenie objemného konkrémentu u pracovne aktívneho pacienta v jednej dobe, ale predovšetkým pri rutine v realizácii laparoskopických výkonov bola indikovaná laparoskopická pyelolitotómia ľavého segmentu podkovovitej obličky.

Priebeh samotného operačného výkonu:

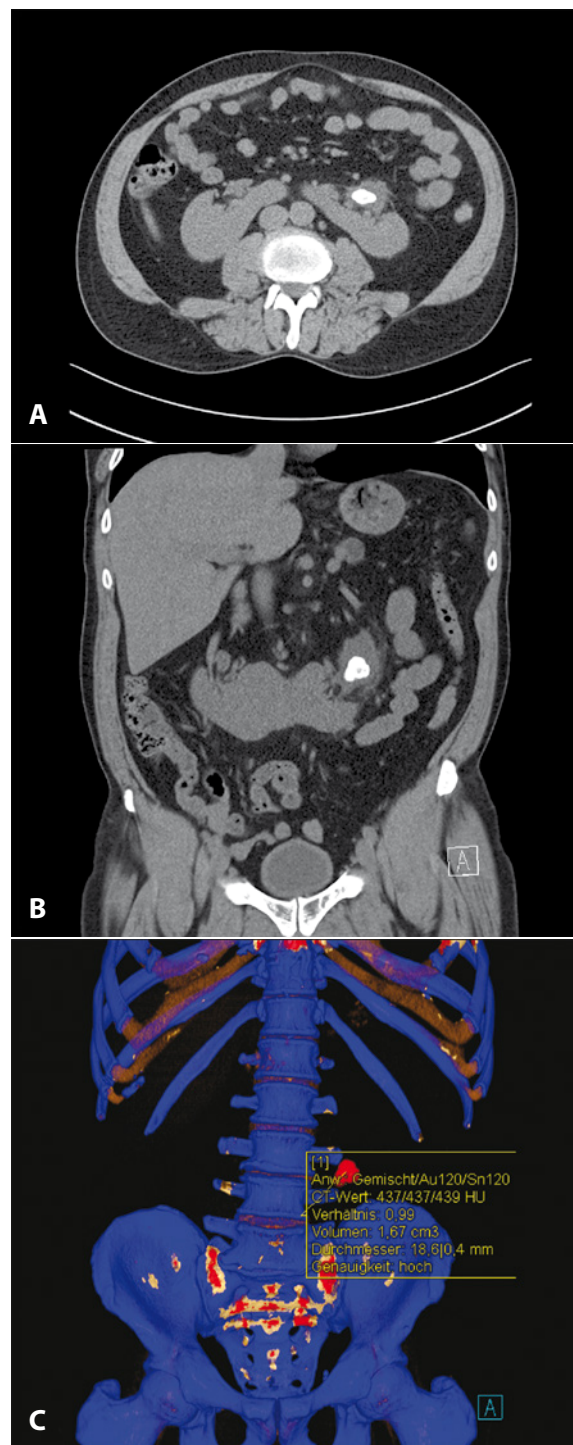
V polohe na pravom boku, paraumbilikálne zavedenou Veressovou ihlou vytvorené kapnoperitoneum. 12 mm kamerovým portom – diagnostická laparoscopia, ktorá neukázala žiadne patologické zmeny, preto pokračovanie vo výkone zavedením dvoch ďalších 12 mm pracovných portov. Mobilizácia colon descendens a ľavej colon-flexury. Vyhládanie obličkového zakrivenia a jeho odsunutia, táto fáza náročná pre masívne chronické zápalové zmeny v oblasti obličkovej panvičky. Testikulárna žila bola dobre sledovateľná takmer až k odstupu renálnej žily, testikulára následne zaklipovaná a zresekovaná. Proximálny ureter chronickým zápalom značne pozmenený bol zavzatý spolu s páničkou do jazvovitého konglomerátu, liberácia štruktúr sa tak stala najobtiažnejším krokom celého výkonu. Monopolárnymi nožnicami otvorenie panvičky mierne kraniálne a laterálne od subpelvického ureteru. Grasperom potom pohodlne evakuačný konkrément in toto a umiestnený do zberného vrečka (Obr. 3). Odsatie zvyšného ľahko putridného obsahu panvičky. Ureterálny stent zavedený nebol, prográdne zavedenie v prípade anomálnej anatómie horného urotraktu



Obr. 1. CT-spektrogram – radiologická analýza minerologického zloženia konkrémentu

Fig. 1. Radiological analysis of stone – mineralogy profile

by mohlo byť komplikované. Ak by postoperatívne nastali komplikácie s nutnosťou zavedenia stentu, realizácia by bola bezpečne retrográdne. Uzatvorenie pánvičky pokračovacím stehom, materiálom Biosyn 4.0. Minimálne krvácanie ošetrené exaktnou



Obr. 2a, b, c. 3D projekcia umiestnenia pelvilitiázy ľavého segmentu ren arcuatus

Fig. 2a, b, c. 3D projection of placement of pelvilitiasis in the left portion of horseshoe kidney

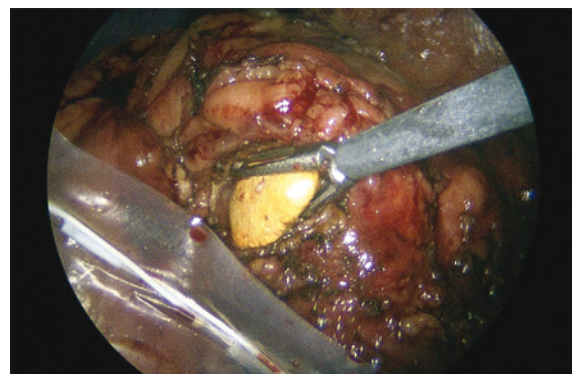
koaguláciou. Cílený 15-Robinson-drén. Endobag s konkrementom evakuovaný cez AirSeal-port.

Kazuistika 2

Na prípade 63-ročného pacienta s cca 18 konkrementami o veľkosti 0,8-1,4 cm (CT denzita konkrementov 1 135–1 292 HU) v pelvis renalis a pankaliceálne pri stenóze pelviureterálnej junkcie vľavo (Obr. 4) chcem demonštrovať laparoskopiu ako prvý výkon v rámci kombinovanej terapie multiplicitnej litiázy. Cieľom je poukázať na rozmer laparoskopie ako „predĺženej ruky“ pre nasadenie endoskopického instrumentaria v rámci kombinovanej terapie v extrémnych situáciách. V predkladanom prípade nie je totiž možné dosiahnuť stone free rate situáciu v jednej dobe pri izolovanom nasadení niektorej z existujúcich technológií.

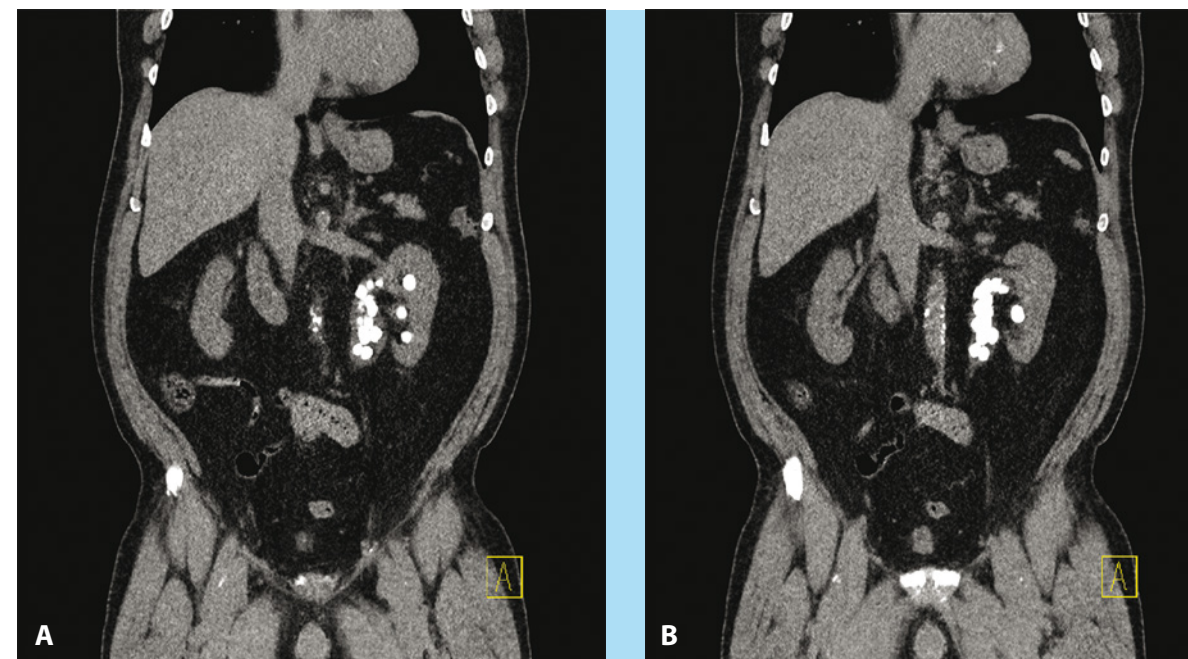
Laparoskopická pyelolitotómia s pyeloplastikou sec. Anderson-Hynes

K výkonu 3 × 12 mm porty: kamerový – paraumbilikálne a dva pracovné v ľavom epi – resp. mesogastriu. Po liberácii parakolicky k ľavej colon-flexure – sledovanie ureteru kraniálne. Demarkácia stenózy PUJ, ktorá vykazuje známky kombinovanej ex-/intrinrickej etiológie, s masívnou dilatáciou panvičky. Po jej incízii sa darí evakuovať 12 konkrementov. Kalikolitiáza nie je ošetriteľná bez pomoci lasertrypsie resp. nasadenia flexibilného



Obr. 3. Extrakcia konkrementu z incidovaného ľavého pylonu, pomocou grasperu následne presunutie do zberného vrečka

Fig. 3. Stone extraction from incised left pelvis of horseshoe kidney using grasper and the placement into the Endobag



Obr. 4. Stav primárne neriešiteľný bez nasadenia kombinovaného prístupu

Fig. 4. Multiple urolithiasis (aprox. 18 high density concretions), PUJ-Syndrom – Laparoscopic surgery indicated as first step in combined therapy

endourologického instrumentaria, čo je ponechané na ďalšiu dobu terapie. Následne prechádzame k druhej fázi výkonu – dostatočná excízia stenózy pelviureterálnej junkcie, spatulovanie močovodu, zavedenie ureterálneho stentu a vytvorenie anastomózy v zmysle Anderson-Hynes techniky.

Adaptácia jednotlivými stehmi – Monosyn 4–0. Dĺžka výkonu bola 51 minút.

Potenciálnym rizikom pre nasledujúce endoskopické intervencie je jazvovité hojenie anastomózy v teréne chronicky zápalovo zmenenom – rozvoj iatrogénnej stenózy.

V prípade jej manifestácie a konzekutívneho zlyhania endoskopického sanácie je uvažovaná ako ultimum refugium otvorená revízia.



Obr. 5. Reziduálna litiáza k RIRS I. sin. – cca 3 mesiace po laparoskopickej intervencii (RIRS – retrograde intrarenal surgery)

Fig. 5. Residual stones indicated to RIRS I. sin. – aprox. 3 month after laparoscopic surgery

DISKUSIA

Komplexné a objemné konkrementy si vyžadujú spravidla viacero endoskopických intervencií, čo však zároveň znamená – viac hospitalizácií, narkóz, zvýšené riziko iatrogénnych komplikácií. Reziduálna litiáza býva častokrát riešená následnou ESWL, čo prináša ďalšiu prolongáciu terapie. Pokiaľ ide nadôvažok o noncompliantného pacienta stáva sa z laparoskopie metóda voľby. Laparoskopický prístup môže byť vedený buď trans- alebo retroperitoneálne, v závislosti od lokalizácie konkrementu a individuálnej anatomickej konfigurácie pacienta. Vyžaduje však značnú erudíciu operátora, preto nemôže byť prevádzaný „sviatočným“ laparoko-

pistom a patrí do rúk centier disponujúcich vysokokvalifikovaným personálom – len tak je možné naplno využiť potenciál laparoskopie so všetkými výhodami a zabrániť všeobecným rizikám, predovšetkým poškodeniu okolitých orgánov – gastrointestinálny trakt, cievy.

Metanalýza čínskeho kolektívu autorov z roku 2017 priniesla porovnanie nasadenia laparoskopie a perkutánnej nefrolitolapaxie v sanácii pelvilitiázy o veľkosti ≥ 2 cm s ohľadom na efektivitu a bezpečnosť techník. LSK mala lepšie výsledky v nasledujúcich aspektoch: vyššia stone free rate, nižšia potreba auxiliárnych procedúr a reoperácií, nižšia potreba transfúzie, nižšie krvné straty, nižšia miera febrilných komplikácií v postopertívnom údobí. Doba hospitalizácie a operačný čas bol dlhší v laparoskopickom ramene. Miera konverzie v otvorený výkon či výskytu prolongovaného močového leaku po výkone nebola signifikantne rozdielna. V prípade solitárnej pelvilitiázy u ren arcuatus boli zistené SFR na úrovni 96–98% po prvej dobe (3). Naša štúdia neobsahuje porovnávacie rameno PCNL – nakoľko tento typ výkonu bol na pracovisku prevádzkaný len veľmi zriedkavo. Dôvodom bola predovšetkým väčšia časová náročnosť – laparoskopia predstavovala ekonomickejší spôsob sanácie.

Komparatívna analýza retroperitoneálnej LSK versus RIRS v indikácii objemných infekčných konkrémentov horného urotraktu – priemerná veľkosť konkrémentov bola väčšia v LSK ramene (16 vs. 11 mm) – priniesla obdobné závery ako tomu bolo pri predchádzajúcom porovnaní (4).

Riešením komplexných staghorn konkrémentov sa zaoberala štúdia z roku 2016, porovnávala PCNL, LSK a anatrofickú nefrolitotómiu (AN).

Pri anatrofickej nefrolitotómii je oblička rozrezaná v avaskulárnej zóne t.j. v oblasti, v ktorej prechádza najmenej ciev; na renálnu artériu sa umiestni svorka na zabránenie krvácania z ciev; intraoperačne, oblička je ochladená, aby zabránila jeho ischémii; v pooperačnom období sa oblička premyje antiseptickými a litolytovými roztokmi prostredníctvom nefrostómu. Z vyššie uvedené- ho je jasné, že výkon má značne invazívny charakter a indikácia k nemu je v súčasnosti už len

ako ultimum refugium. V SFR dosiahla najlepšie výsledky AN, najhoršie PCNL (92,9 % : 80 % : 44 %). V parametri zhoršenia renálnej funkcie bolo poradie opačné, podľa očakávania najväčšia strata funkcie u AN (-8,7 % : -6 % : -2 %). Najvyššie výdavky na celkovú terapiu mala PCNL – s ohľadom na nutnosť ďalších procedúr k dosiahnutia stone free situácie (5).

Výhradne endoskopický prístup k riešeniu litiázy pri zúžení PUJ vo forme PCNL a antergrádnej endopyelolitotómie vykazuje metaanalýzou úspešnosť na úrovni 56–90 %, kdežto v prípade LSK resp. otvoreného výkonu sa dosahuje 96–100 %. Naviac si však treba uvedomiť, že endoskopické riešenie nie je indikované pri : závažnej hydronefróze, prítomnosti križujúceho cievneho zväzku, striktúrach dlhších ako 2 cm, taktiež pri renálnom zlyhavaní, krvácaných stavoch a periuretrálnom zápalovom procese. Najčastejšou etiológiu je práve extramurálny útlak renálnej panvičky cievny zväzkom. Často by bol výhodnejší perkutánny prístup na horný kalich – pre intraoperatívne riziká s tým súvisiace – pneumothorax, masívne krvácanie, čo je tiež limitáciou PCNL (6).

Výhodou v porovnaní s PCNL/RIRS – technikou je i odstránenie intraoperatívnej radiačnej záťaže pre pacienta i pre operačný tím. Práve tento aspekt by mal byť o to väčšmi zohľadnený v terapeutickom rozvahe u detských pacientov.

Adiposita pacienta a intraabdominálne zrasty ako následok predchádzajúcich abdominálnych intervencií alebo rádioterapie predstavujú najčastejšie sťažujúce faktory pri realizácii laparoskopických výkonov. Špeciálne stojí za zmienku problematika perirenálnych adhézii, ktorých prítomnosť operatérovi významne sťažuje intraoperatívnu lokalizáciu kaliceálneho divertiklu s konkrémentom.

Extrarenálne umiestnená renálna panvička je optimálnou konfiguráciou pre vedenie LSK-výkonov, v prípade intrarenálnej a manifestnej odliatkovvej litiázy je realizácia značne obtiažnejšia.

Metaanalýza z roku 2020 sa zaoberala mierou efektivity RIRS pri riešení litiázy u anomálnych obličiek. Najčastejšou je ren arcuatus s incidenciou 1 : 400, nasledovaná ektopiou renis s incidenciou

1 : 3 000. Abnormálne vysoký odstup ureteru, nevýhodná angulácia pyelonu sú tými najzásadnejšími faktormi potencujúcich vznik litiázy u vrodených abnormalít. Konkrementy bývajú najčastejšie lokalizované solitárne v oblasti panvičky a dolného kalichu po 35 % , v 19 % je výskyt multiplicitný. Najdlhšiu tradíciu v ich terapii má ESWL, kde je však SFR po 1. dobe na úrovni necelých 30%, kumulatívne na úrovni 62,5%.

PCNL sa môže pyšiť 83,4 % SFR po 1. dobe, problémom je často non-compliance pacienta k ďalšej intervencii. Progresívny vývoj endourologických technológií v posledných desaťročiach favorizuje RIRS ako metódu voľby, SFR po 1. intervencii v rozmedzí 75,6–82 %. Výhodou je i možnosť ich nasadenia u morbidne obéznych pacientov, gravidných žien a detí, nakoľko sa vyznačuje bezpečnejším profilom – Clavien-Dindo $\leq$ III u 95 % prípadov v porovnaní so 74,5 % v prípade PCNL, resp. 84 % v prípade mini PCNL (7).

Rutina operatéra v laparoskopii je kruciálna. Všetky výkony predkladaného súboru boli vedené jediným operatórom na úrovni experta. Jeho operačné časy boli v porovnaní s inými publikovanými štúdiami tohoto charakteru priemerne o 23 % kratšie, komplikácie nemal. Priemerná doba hospitalizácie našich pacientov bola v korelácii s výsledkami obdobných prác, rovnaká situácia nastala pri porovnaní miery komplikácií.

Za limitáciu predkladanej štúdie možno považovať malý súbor pacientov, ten však dobre reflektuje reálny podiel prípadov vhodných primárne k laparoskopickému riešeniu.

Námietky môžu vyvstať k veľmi individuálnej indikačnej rozvahe k jednotlivým prípadom, ktorá je vysoko podmienená mimoriadnou laparoskopickou erudíciou operatéra, čo môže sekundárne predstavovať problém s reprodukovateľnosťou záverov.

Okrem indikácie u nefrolitiázy so súčasnou stenózou pyelo-ureterálnej junkcie – definujú

aktuálne platné guidelines ako štandardné modalita v terapii endourologické techniky (RIRS, PCNL) resp. ESWL.

Predkladaná práca nemá za cieľ priniesť revolúciu v doporučeníach k terapii litiázy, má byť inšpiráciou pre skúsených laparoskopistov a vo všeobecnosti zdôraznením významu laparoskopie ako vhodnej doplnkovej metódy k endourológii u selektovaných pacientov.

Alternatívu k laparoskopickému výkonu predstavujú bezpochýb robotické analógy výkonov, i keď dostupnosť DaVinci operačného systému práve v oblastiach endemickeho výskytu objemnej pelvilitiázy a litiázy vo všeobecnosti je minimálna (8).

ZÁVER

Štandardom riešenia litiázy sú endourologické techniky – RIRS, PCNL a ESWL.

Laparoskopický prístup k terapii urolitiázy v selektovaných prípadoch púta na seba v posledných rokoch čoraz viac pozornosti. Vysoká efektivita v jednej dobe, elegantnosť výkonu, minimálne krvné straty, minimálna miera komplikácií, krátka rekonvalescencia – čo sa v poslednej miere pozitívne premietá i do ekonomiky tejto terapie, značná redukcia radiačnej záťaže sú tie najvýznamnejšie tromfy v rukách laparoskopie. Prídatnou hodnotou je možnosť jej nasadenia pri kombinovaných výkonoch s endourologickými technikami. Intraoperatívne zavedenie flexibilného endoskopického inštrumentária portovým systémom – laparoskopicky asistovaná RIRS v rámci pyeloplastiky pri súčasnej prítomnosti multiplicitnej pankalikolitiázy alebo laparoskopicky asistovaná PCNL u pacientov s ektopickými obličkami (9). Kruciálnou však zostáva miera expertízy operatéra v laparoskopii.

LITERATURA

1. Kijvikai K. The role of laparoscopic surgery for renal calculi management. Ther Adv Urol 2011; 3(1): 13–18. doi: 10.1177/1756287211398254.

2. Lusuardi L, Janetschek G. Indications and outcomes of laparoscopic uretero-renal stone surgery. *Curr Opin Urol* 2011; 21(2): 161–165. doi: 10.1097/MOU.0b013e3283430afc
3. Bai Y, Tang Y, Deng L, et al. Management of large renal stones: laparoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy. *BMC Urol* 2017; 17(1): 75. Published 2017 Aug 31. doi: 10.1186/s12894-017-0266-7.
4. Jiang JT, Li WG, Zhu YP, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of retroperitoneal laparoscopic ureterolithotomy and ureteroscopic holmium laser lithotripsy in the treatment of obstructive upper ureteral calculi with concurrent urinary tract infections. *Lasers Med Sci* 2016; 31(5): 915–920. doi: 10.1007/s10103-016-1932-9.
5. Aminsharifi A, Irani D, Masoumi M, et al. The management of large staghorn renal stones by percutaneous versus laparoscopic versus open nephrolithotomy: a comparative analysis of clinical efficacy and functional outcome. *Urolithiasis* 2016; 44(6): 551–557. doi: 10.1007/s00240-016-0877-6.
6. Kadihasanoglu M, Yucetas U, Karabay E, Sonmezay E. Comparison of the outcomes of laparoscopic pyeloplasty with and without concomitant pyelolithotomy. *Int Braz J Urol* 2019; 45(5): 965–973. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0781.
7. Lavan L, Herrmann T, Netsch Ch, et al. Outcomes of ureteroscopy for stone disease in anomalous kidney: a systematic review. *World Journal of Urology* 2020; 38: 1135–1146. doi: 10.1007/s00345-019-02810-x.
8. Madi R, Hemal A. Robotic Pyelolithotomy, Extended Pyelolithotomy, Nephrolithotomy and Anatomic Nephrolithotomy. *J Endourol* 2018; 32(S1): S73–S81. doi: 10.1089/end.2017.0718.
9. Sachin P, Ashish Y, Nitin P, Devendra KJ. Laparoscopy assisted percutaneous nephrolithotomy in patients with ectopic pelvic kidneys: experience in 24 patients. *International Journal of Anatomy, Radiology and Surgery* 2021; 10(1): SO17–SO20. doi: 10.7680/IJARS/2021/46515:2606.

Do České urologie č. 4 / 2021 připravujeme

- Sérové onkomarkery karcinomu prostaty
- Poranění urogenitálního systému u dětí a adolescentů
- Liposarkom retroperitonea
- Obstrukce pyeloureterální junkce

Vzácný případ benigní hyperplazie prostaty s rozsáhlou fibrolipomatózní metaplazií stromatu

Rare case of benign prostatic hyperplasia with extensive fibrolipomatous metaplasia of the prostatic stroma

Michaela Krajíčková¹, Zuzana Špůrková¹, Michal Kotlář²

¹Patologicko-anatomické oddělení Fakultní nemocnice Na Bulovce, Praha

²Urologické oddělení Fakultní nemocnice Na Bulovce, Praha

Došlo: 25. 7. 2021

Přijato: 1. 9. 2021

Kontaktní adresa:

MUDr. Michaela Krajíčková
Patologicko-anatomické oddělení Fakultní
nemocnice Na Bulovce
Budínova 67/2, 180 81 Praha 8
e-mail: michaela.krajickova@bulovka.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře:

Autoři prohlašují, že práce nevznikla s finanční podporou.

Hlavní stanovisko práce

Vzácný případ benigní hyperplazie prostaty s rozsáhlou fibrolipomatózní metaplazií stromatu, diagnostikované při mikromorfologickém a imunohistochemickém vyšetření vzorku prostatické tkáně odebrané transuretrální endoresekcí.

Major statement

Rare case of benign prostatic hyperplasia with extensive fibrolipomatous stromal metaplasia, diagnosed after microscopic and immunohistochemical

examination of the prostatic tissue obtained during transurethral endoresection.

SOUHRN

Krajíčková M, Špůrková Z, Kotlář M. Vzácný případ benigní hyperplazie prostaty s rozsáhlou fibrolipomatózní metaplazií stromatu.

Prezentujeme případ 79letého muže s benigní hyperplazií prostaty (BHP), přijatého na urologické oddělení naší nemocnice k plánované transuretrální resekci prostaty. Odebraná prostatická tkáň byla podrobena histologickému vyšetření. Diagnostikována byla, kromě BHP, zcela raritní změna prostatického stromatu v podobě jeho rozsáhlé fibrolipomatózní metaplazie.

Tuková tkáň není normální součástí stromatu prostaty. Její ojedinělá přítomnost v tkáni prostaty však byla v minulosti několikrát zdokumentována. Rozsáhlé metaplastické fibrolipomatózní okrsky ve stromatu prostaty, v kombinaci s její benigní hyperplazií, však byly doposud v literatuře popsány pouze v jediném případě. Hlavním diagnostickým úkolem při nálezů tukové tkáně ve stromatu prostaty je určit, zda se opravdu jedná o benigní prostatickou tkáň s lipomatózní přestavbou stromatu, nikoli o šíření nádorových buněk dobře diferencovaného acinárního prostatického adenokarcinomu do periprostatické tukové tkáně.

KLÍČOVÁ SLOVA

Hyperplazie prostaty, metaplazie.

SUMMARY

Krajíčková M, Špůrková Z, Kotlář M. Rare case of benign prostatic hyperplasia with extensive fibrolipomatous metaplasia of the prostatic stroma.

We report a case of a 79-year-old patient with benign prostatic hyperplasia. He was admitted to the department of urology at our hospital to undergo a transurethral resection of the prostate.

Pathological examination confirmed benign prostatic hyperplasia with areas of extensive fibrolipomatous stromal metaplasia. While the presence of adipose tissue in the prostatic stroma is sporadic, fibrolipomatous stromal metaplasia is an extremely rare finding. It has been described in the literature only once. The main diagnostic task in finding adipose tissue in the prostate stroma is to determine whether it is really benign prostatic tissue with lipomatous stromal rearrangement or the spread of tumor cells of well-differentiated acinar prostatic adenocarcinoma into periprostatic adipose tissue.

KEY WORDS

Prostatic hyperplasia, metaplasia.

.....

ÚVOD

Metaplazie je definována jako náhrada jednoho typu diferencovaných somatických buněk (epitelových či mezenchymových) diferencovanými somatickými buňkami jiného typu. Může být indukována různými stimuly vnějšího prostředí, které poškozují danou tkáň (poranění, zánět a další). V některých případech však není možné identifikovat noxu, která vyvolala v dané tkáni tuto přeměnu (1).

Jedná se o adaptivní změnu, při které nejsou buňky schopny se přizpůsobit nově vzniklým podmínkám, a jsou proto nahrazeny buňkami lépe vybavenými pro nově vzniklé mikroprostředí. Vzniká

přeprogramováním kmenových buněk dané tkáně nebo z mezenchymálních buněk přítomných v pojivových tkáních (2).

KAZUISTIKA

Muž, 79 let, přijat k plánované transuretrální resekci prostatické tkáně při selhání konzervativní terapie BPH.

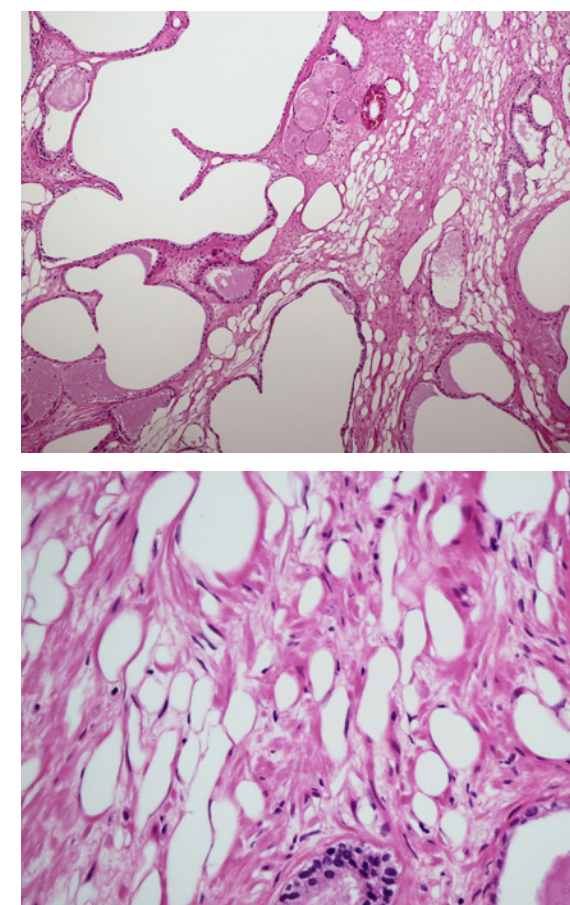
Prostata měla klinicky velikost 32 × 45 mm a prominující střední lalok, který působil obstrukci dolních cest močových. V močovém měchýři zůstávalo po vymočení při opakovaných vyšetřeních reziduum přibližně 80 ml moči. Pacient opakovaně popisoval pocity urgencí k mikci, nekontrolovatelný únik moči ve spánku a přítomnost krve v moči. Hladina prostatického specifického antigenu (PSA), naměřená ve vzorku periferní krve, byla při posledním kontrolním vyšetření 3,27 µg/l. Dle dostupných klinických údajů podstoupil pacient ve svých 35 letech levostrannou orchiektomii pro zhoubný novotvar, s adjuvantní radiochemoterapií. Vzhledem k dlouhému časovému odstupu od stanovení této diagnózy nebylo možné spolehlivě dohledat, o jaký typ tumoru se jednalo. V roce 2006 podstoupil dále pacient cholecystektomii pro cholecystolitíazu, prodělal hepatitidu typu A, má divertikulózu colon sigmoideum a v roce 2014 mu byla diagnostikována euthyroidní nodózní struma štítné žlázy. V současné době užívá antihypertenziva k léčbě primární hypertenze.

MIKROSKOPICKÝ NÁLEZ

K histologickému vyšetření byla přijata hojná endoresekovaná tkáň prostaty. Materiál byl dodán fixovaný v 10% pufovaném formalínu. Poté byl zpracován standardním způsobem a byl zalit do parafínu. Následně zhotovené histologické řezy byly obarveny hematoxylinem-eosinem (HE).

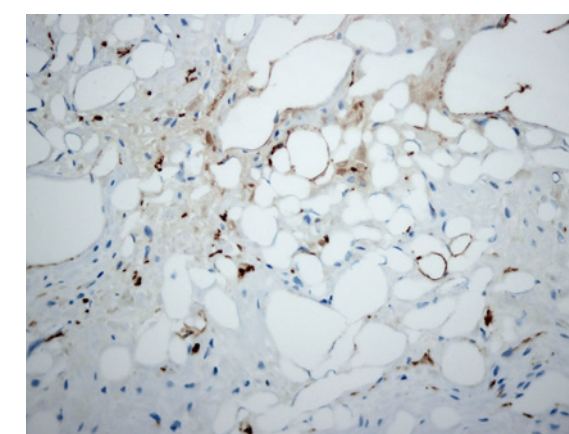
V mikromorfologickém obraze tkáň prostaty vykazovala změny charakteru adenofibromyomatózní hyperplazie, s dominujícím zmnožením blandních prostatických žlázek bez jakýchko-

liv atypií. Komponenty stromatu, vazivová tkáň a hladká svalovina taktéž vykazovaly zbytnění. Ve stromatu prostaty byly dále zastíženy extenzivní shluky opticky prázdných prostor různé velikosti, polygonálního či oválného tvaru, obehnané tenkými eosinofilními membránami a místy zavzaté v řidším fibrózním stromatu (Obr. 1 A, B). Na periferii těchto prostor byla nalezena protáhla bazofilní buněčná jádra. V řezech barvených hematoxylinem-eosinem imponují tyto změny jako ložiska intraprostatické tukové vazivové tkáně.



Obr. 1. Hyperplazie prostatických žlázek a komponent stromatu s ložisky zralé metaplastické fibrolipomatózní tkáně (A – hematoxylin-eosin, 100×); detail ložiska fibrolipomatózní metaplazie (B – hematoxylin-eosin, 400×)

Fig. 1. Hyperplastic prostatic glands and stromal components with foci of mature metaplastic fibrolipomatous tissue (A – hematoxylin-eosin, 100×); focus of the metaplastic fibrolipomatous tissue in detail (B – hematoxylin-eosin, 400×)



Obr. 2. Fokální silná jaderná imunohistochemická pozitivita markeru S 100 v adipocytech ložiska fibrolipomatózní metaplazie (400×)

Fig. 2. Strong focal nuclear S100 immunohistochemical positivity in adipocytes of the metaplastic fibrolipomatous tissue (400×)

V imunohistochemickém barvení buňky těchto ložisek vykazovaly fokálně silnou jadernou pozitivitu s markerem S100 (Obr. 2), který je senzitivní, avšak ne zcela specifický pro tukovou tkáň (3). Možnost, že by se jednalo o dilatované lymfatické prostory, byla vyloučena absencí barvení markerem D2-40, který za normálních okolností vykazuje imunoreaktivitu s jádry endotelií mizních cév.

Cytokeratin AE1/AE3 (CK AE1/AE3), marker epitelové diferenciaci buněk, byl pozitivní v buňkách prostatických žlázek a negativní ve stomálních buňkách, včetně buněk výše popsaných ložisek. Na základě histologického obrazu a výsledků imunohistochemického vyšetření byl případ uzavřen jako adenofibromyomatózní hyperplazie prostaty s fibrolipomatózní metaplazií stromatu.

DISKUZE

Přítomnost extenzivních oblastí tvořených fibrolipomatózní tkání je v prostatě zcela raritní a výjimečný nález.

V dostupné literatuře jsme našli pouze jednu kazuistiku, kdy byla v tkáni prostaty popsána přítomnost intraprostatické tukové vazivové tkáně v kombinaci s BPH. Jednalo se o případ s extenziv-

nější fibroadipózní přeměnou stromatu prostaty, histologicky se podobající našemu nálezu. Stejně jako v našem případě zde byla stanovena diagnóza BHP s fibrolipomatózní metaplazií stromatu (4).

V minulosti bylo dále publikováno několik studií zabývajících se přítomností tukové tkáně ve stromatu prostaty. Tři velké studie provedené v letech 1998, 2004 a 2006 zaznamenaly její přítomnost pouze ve třech prostatách z celkem 614 vyšetřených (5).

Ve studii provedené Cohenem a Stablesem (6) byla nalezena tuková tkáň ve dvou ze 151 vyšetřených prostatických tkání odebraných při autopsii. Jednalo se o poměrně velké okrsky diskontinuálně rozmístěné intraprostatické tukové tkáně. Ve všech ostatních studiích však byla nalezena jen zcela minimální ložiska tukové tkáně, čítající ne více než 20 adipocytů v celé prostatě.

Ve studii provedené Billisem (7) byla nalezena tuková tkáň pouze v jednom případě z celkem 150 vzorků prostat odebraných při autopsiích a byla tvořena skupinou pouze šesti adipocytů.

Ve vzorcích 313 prostat odebraných při radikální prostatektomii pro adenokarcinom ve studii Sunga et al. (8) nebyla ani v jedné z nich nalezena intraprostatická tuková tkáň.

Jedna z největších samostatných studií na dané téma proběhla na 427 případech radikálních prostatektomií od pacientů s adenokarcinomem prostaty. Intraprostatická tuková tkáň byla nalezena v 17 případech a byla tvořena fokusy velikosti od 0,1 mm do 1,5 mm, čítajícími 5–20 adipocytů. V 15 případech byla tuková tkáň nalezena v periferní zóně, ve dvou případech v centrální zóně prostaty (9).

Intraprostatickou tukovou tkáň je nutné odlišit od některých benigních afekcí či malignit, jejichž buňky mohou svým mikromorfologickým vzhledem připomínat adipocyty. Z benigních změn připadají v úvahu agregáty degenerovaných lymfocytů vzhledu prstenčitých buněk, které se mohou objevit ve tkáni prostaty v důsledku jejího termického poškození vznikajícího při její transuretrální

resekci, nebo buňky prostatického xanthomu, které mají objemnou světlou vakuolizovanou cytoplazmu (10).

Z malignit napodobujících svým mikroskopickým vzhledem tukovou tkáň se pak v diferenciální diagnostice nabízí z primárních tumorů prostaty vzácné jednotky, jako jsou signet ring varianta acinárního prostatického adenokarcinomu (10) či lipid rich varianta uroteliálního karcinomu, jehož buňky mají také světlou vakuolizovanou cytoplazmu s jádry umístěnými na periférii (11).

Výše popsané benigní afekce a maligní tumory lze snadno odlišit od tukové tkáně, ale i mezi sebou, provedením imunohistochemického vyšetření. Lymfocyty vykazují imunoreaktivitu s markerem CD45, xanthomové buňky s markerem CD68. Karcinomy obecně reagují s markerem CK AE1/AE3. Acinární adenokarcinomy prostaty navíc reagují s markerem NKX3.1 a uroteliální karcinomy s markery GATA3 a CK7 (12). Další, avšak zcela raritní možnosti, se v rámci diferenciální diagnostiky nabízí infiltrace prostatické tkáně buňkami dobře diferencovaného liposarkomu (4).

ZÁVĚR

V rámci diferenciálně diagnostické rozvahy interpretace přítomnosti tukové tkáně v prostatě je v případě jejího nálezu mezi prostatickými žlázkami zcela esenciální správná evaluace benignosti těchto prostatických žlázek tak, aby nedošlo k misinterpretaci nálezu za dobře diferencovaný prostatický adenokarcinom infiltrující periprostatickou tukovou tkáň (5).

Jak bylo uvedeno na začátku, pacient se před lety léčil se zhoubným novotvarem varlete s následnou radiochemoterapií. Zůstává k zamyšlení, zda právě tato léčba nemohla být toxou, která v prostatickém stromatu vedla k fibrolipomatózní metaplazii stromálních prostatických buněk. V literatuře však takový případ nebyl dosud popsán.

LITERATURA

1. Giroux V, Rustgi AK. Metaplasia: tissue injury adaptation and a precursor to the dysplasia – cancer sequence. *Nature Reviews Cancer* 2017; 17(10): 594–604.

2. Zámečník J et al. Patologie, učebnice pro lékařské fakulty. Svazek 1, první vydání, LD, s. r. o. – Prager Publishing 2019: 18–19.
3. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 10th Edition, New York, Mosby 2011: 59.
4. Antúnez P, Herrero M, Santos-Briz Terrón Á, et al. Benign prostate hyperplasia with fibro-fatty stromal metaplasia. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)* 2011; 35(1): 63–64.
5. Herschap B, Zakhia D, Nicolas M. Intraprostatic Adipose Tissue. *International Journal of Surgical Pathology* 2011; 19(2): 190–190.
6. Cohen RJ, Stables S. Intraprostatic fat. *Human Pathology* 1998; 29(4): 424–425.
7. Billis A. Intraprostatic fat: does it exist? *Human Pathology* 2004; 35(4): 525.
8. Sung MT, Eble JN, Cheng L. Invasion of fat justifies assignment of stage pT3a in prostatic adenocarcinoma. *Pathology* 2006; 38(4): 309–311.
9. Nazeer T, Kee KH, Ro JY, et al. Intraprostatic adipose tissue: a study of 427 whole mount radical prostatectomy specimens. *Human Pathology* 2009; 40(4): 538–541.
10. Epstein JI et al. Biopsy Interpretation of the Prostate, 4th Edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2008: 151–153, 240–241.
11. Alderson M, Grivas P, Milowsky MI, Wobker SE. Histologic Variants of Urothelial Carcinoma: Morphology, Molecular Features and Clinical Implications. *Bladder Cancer* 2020; 6(2): 107–122.
12. Dabbs DJ. Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications. 5th Edition, Philadelphia, Elsevier 2019: 139, 165, 588, 590, 625–626.

**JARNÍ EDUKAČNÍ
UROLOGICKÉ
SYMPÓZIUM 2022**

22. – 23. 4. 2022
LH Hotel Dvořák, Tábor

Záštita:
České urologické společnosti ČLS JEP
České akademie urologie ČUŠ ČLS JEP

Pořadatel:
Česká urologická
společnost ČLS JEP

Organizační zajištění:
4Education

Novinky z konference KNOU 2021

News from the 2021 KNOU conference

Marko Babjuk¹, Veronika Črepová²

¹Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²4Education, s.r.o.

Převzato: z Medical Tribune 13/2021.

Střet zájmů: Žádný.

Foto: Mgr. Veronika Črepová

Konference Komplexní novinky v onkourologii (KNOU) přinesla i letos novinky v léčbě urologických nádorů. Ukázala významné zlepšování výsledků léčby u karcinomu prostaty ve všech stádiích a vynikající spolupráci mezi urology a onkology. Potvrdila také životaschopnost virtuální formy vědeckých sympozií.

Konference se letos konala už po šesté a svými distančními aktivitami vyplnila celý květen. Pořádající

agentura 4Education, s.r.o., ve spolupráci s Onkourologickou sekci České urologické společnosti ČLS JEP a pod záštitou 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole navázala na loňský ročník, který na začátku koronavirové pandemie proběhl v online formátu. Vloni získané zkušenosti se promítly do aktuálního ročníku, jehož program i formát byly upraveny do podoby umožňující maximální využití distanční formy komunikace.

Odborný program konference byl založen na řešení konkrétních klinických situací a na prezentaci nejvýznamnějších novinek. Vzhledem k aktuální situaci vyvolala pravděpodobně největší odezvu přednáška ředitele ÚZIS prof. RNDr. Ladislava Duška, Ph.D., s názvem Ovlivnil covid-19 záchyt a výsledky léčby



Obr. 1. Blok věnovaný nádorům močového měchýře, účastníci panelu: MUDr. A. Brisuda, doc. T. Büchler, doc. M. Staník, prof. M. Babjuk a MUDr. M. Matoušková (zleva)

Fig. 1. A section devoted to bladder cancer; panel participants: A. Brisuda, MD; Assoc. Prof. T. Büchler; Assoc. Prof. M. Staník; prof. M. Babjuk; and M. Matoušková, MD (left to right)



Obr. 2. Prof. L. Dušek v diskuzi s prof. M. Babjukem během přednášky na aktuální téma „Ovlivnil covid-19 záchyt a výsledky léčby onkologických onemocnění?“

Fig. 2. Prof. L. Dušek in a discussion with prof. M. Babjuk during a lecture on a current topic: “Did COVID-19 have an impact on the detection and treatment outcomes of oncological diseases?”



Obr. 3. MUDr. M. Matoušková, prof. Z. Kleibl, MUDr. P. Kleiblová a doc. Š. Veselý (zleva) během diskuze ke sdělení „Genetika a karcinom prostaty od teorie k praxi. Kdy a kterého pacienta geneticky testovat?“

Fig. 3. M. Matoušková, MD, prof. Z. Kleibl, P. Kleiblová, MD, and Assoc. Prof. Š. Veselý (left to right) during the discussion on the communication “Genetics and prostate cancer from theory to practice. When and which patient should be tested genetically?”

onkologických onemocnění? Profesor Dušek prezentoval informace o průběhu pandemie covid-19 i o jejích dopadech na onkologickou péči v ČR. Nesmírně zajímavé byly informace o vývoji počtu prováděných klíčových onkourologických výkonů mezi lety 2019 a 2020. Je evidentní více než 10% pokles počtu radikálních výkonů u nádorů měchýře, ledvin i prostaty. Bude jistě zajímavé sledovat stav v roce 2021 a hlavně dlouhodobější dopady na úspěšnost léčby jednotlivých nádorů. Jeho sdělení však ukázalo i vývoj úspěšnosti léčby karcinomu prostaty v ČR, kde během posledních 30 let dochází k dramatickému zlepšování přežití u pacientů ve všech stádiích onemocnění. Karcinom prostaty je tak jedním z nejúspěšněji léčených nádorových onemocnění v ČR, což je umožněno novými terapeutickými možnostmi i velmi dobrou koordinací urologické a onkologické péče. S blokem sdělení Na aktuální téma byli do odborného programu přizváni také zástupci imunologů, biochemiků a genetiků. Prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc., z Ústavu imunologie 2. LF UK a FN v Motole prezentovala aktuální pohled na roli imunoterapie v onkologii a onkourologii. Prof. MUDr. Zdeněk Kleibl, Ph.D., z Ústavu biochemie a experimentální onkologie 1. LF UK a VFN společně s MUDr. Petrou Kleiblovou, Ph.D., z Ústavu biologie



Obr. 4. Satelitní sympozium společnosti Astellas; přednášející MUDr. O. Čapoun, MUDr. J. Katolická a moderátor prof. M. Babjuk

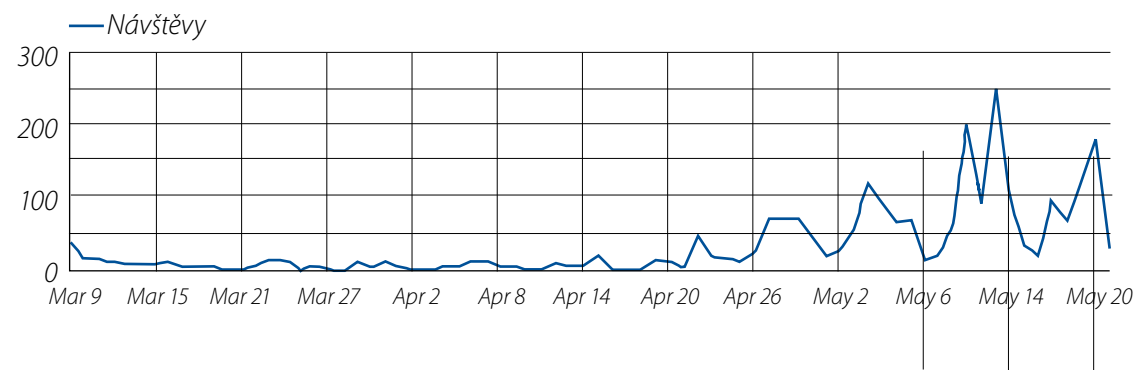
Fig. 4. Satellite symposium Astellas; speakers O. Čapoun, MD, and J. Katolická, MD; moderator prof. M. Babjuk

a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN poskytli ve svojí prezentaci „Genetika a karcinom prostaty od teorie k praxi. Kdy a kterého pacienta geneticky testovat?“ ucelený pohled na novou rozvíjející se oblast genetického testování zárodečných mutací v HR genech u karcinomu prostaty. Novinky doplňovala přednáška prof. MUDr. Luboše Petruželky, CSc., týkající se potenciálního využití luteciem značeného PSMA k cílené léčbě karcinomu prostaty.

V době, která umožňuje pouze distanční formát pořádání vzdělávacích aktivit, je pro organizátory výzvou nejen samotné technické řešení přenosů a pořízení příspěvků do programu odborné akce, ale i nastavení efektivní komunikace s účastníky. „V případě letošního ročníku konference KNOU jsme usilovali o maximální možné využití potenciálu distanční formy vzdělávání,“ vysvětluje prezident konference prof. MUDr. Marko Babjuk, CSc., z Urologické kliniky 2. LF UK a FN v Motole. Už měsíc před vyvrcholením konference formou živě přenášených diskuzí z virtuálního studia byla na webových stránkách www.knou.cz prezentována 30minutová videopásma týkající se vybraných klinických situací, s jejichž řešením se urologové pravidelně setkávají. Videá obsahovala představení klinického případu, prezentace možného řešení z pohledu urologů, klinických onkologů nebo radioterapeutů, případně i komentáře dalších specialistů. Svými komentáři přispěli i významní odborníci z Evropy a USA.

Návštěvnost webových stránek konference KNOU

Návštěvníci: 1 351 Návštěvy: 2 609 Zobrazení stránek: 6 257



„Pro každý klinický případ byl určen garant, který příslušné pásmo sestavil a oslovil další odborníky. Videoprezentace byly natočeny pomocí platformy Zoom nebo PowerPoint,“ komentuje Mgr. Veronika Črepová z pořádající agentury 4Education, s.r.o., okolnosti vzniku nosných částí programu konference. „Vynaložené úsilí všech odborníků zapojených do projektu se ale vyplatilo, během měsíce jsme u kazuistik zaznamenali přes 530 zhlédnutí. Návštěvníci měli možnost k jednotlivým příspěvkům přímo na webu pokládat dotazy nebo komentáře. Takto lze zajistit určitou interaktivitu ze strany účastníků distančního formátu akce,“ dodává prof. Babjuk.

„Velmi důležitým kritériem úspěchu online vzdělávacích formátů je způsob vedení komunikace s účastníky,“ upozorňuje prof. Babjuk. „Z předchozích ročníků konference KNOU jsme měli k dispozici databázi odborníků se zájmem o onkourologickou problematiku, kteří se přihlásili k odběru novinek z webu www.knou.cz. Na ně jsme začali už začátkem března mailingovou kampaň spojenou s aktivitami letošního ročníku konference. Celkem jsme za necelé dva měsíce rozeslali téměř tři desítky informačních mailů. Kromě videoupoutávek a videokazuistik jsme odesílali také stručná doporučení pro léčbu onkourologických nádorů. Tyto rady a tipy pro klinickou praxi, které jsme s úspěchem distribuovali mezi účastníky konference už loni, nazýváme rapidKNOU. Tímto

způsobem se nám podařilo přivést na webové stránky konference více než 1 350 unikátních návštěvníků a zaznamenali jsme 6 257 zobrazení stránek,“ uvádí Mgr. Črepová (viz graf).

„Vyvrcholením odborného programu byly 13. a 20. května 2021 přenosy z virtuálního studia s debatami odborníků k jednotlivým klinickým situacím. Celkem sledovalo oba odpolední přenosy téměř 400 unikátních uživatelů – lékařů z České republiky i ze Slovenska. Jde téměř o trojnásobek účastníků, kteří navštěvovali KNOU v prezenčním formátu. Navíc je možné pustit si na webu konference záznam vysílání zpětně. Nahrávku loňské první virtuální konference KNOU doposud zhlédlo přes 1 250 uživatelů,“ shrnuje prof. Babjuk.

„Všichni věříme, že se za koronavirovou pandemií podaří udělat pomyslnou tečku a náš běžný život se vrátí do normálních kolejí. Přesto se na základě našich dosavadních zkušeností s pořádáním distančních vzdělávacích akcí domnívám, že by byla škoda nevyužít možností a zkušeností, které nám tato doba přinesla. Vidím budoucnost v akcích hybridního formátu, které nejenže umožní sledovat online dění v konferenčním sále kdekoli na světě z křesla v ordinaci nebo kanceláři, ale budou mít v konečném důsledku také nezanedbatelný dopad na ekonomickou stránku věci, pokud se část programu přesune do online prostředí,“ uzavírá Mgr. Črepová.

Časopis Česká urologie

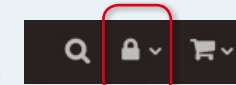
využívá unikátní redakční systém Actavia, který zajišťuje celý proces od podání rukopisu až po zveřejnění a export článku do vědeckých databází.



Využívejte redakční systém ACTAVIA naplno

Jste autor?

Přihlaste se



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

Vložte článek do redakčního systému a odešlete jej redakci

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

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

Další práce s vaším článkem probíhá kompletně v redakčním systému Actavia

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

Jste recenzent?

Postupujte podle pokynů systému

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

Na co dát pozor?

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

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

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



V případě nejasností
kontaktujte:

Mgr. Zdeňka Bartáková

bartakova@solen.cz / +420 777 557 416



- **Betmiga má prokázanou perzistenci při léčbě OAB^{1,2}**
- **Mirabegron je dobře tolerován s incidencí sucha v ústech na úrovni placeba³**
- **Účinnost a bezpečnost ověřená ve velkých klinických studiích⁴**

ZKRÁCENÉ INFORMACE O PŘÍPRAVKU Betmiga (mirabegronum)

Složení: Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje mirabegronum 25 mg. nebo 50 mg. **Indikace:** Symptomatická léčba urgencye, zvýšené frekvence močení a/nebo urgentní inkontinence, které se mohou vyskytnout u dospělých pacientů se syndromem hyperaktivního močového měchýře (OAB). **Dávkování a způsob podání:** Dospělí (včetně starších pacientů): 50 mg jednou denně. Tableta se zapije tekutinami, polyká celá, nesmí se kousat, dělit, drtit. Může být užívána s jídlem nebo nezávisle na jídle. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost mirabegronu do 18 let věku nebyla dosud stanovena. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. Závažná neléčená hypertenze definovaná jako systolický krevní tlak ≥ 180 mm Hg a/nebo diastolický krevní tlak ≥ 110 mm Hg. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Insuficience ledvin: Přípravek Betmiga nebyl studován u pacientů v terminálním stádiu selhání ledvin (GFR <15 ml/min/1,73 m² nebo pacienti vyžadující hemodialýzu), a proto se jeho používání u této populace pacientů nedoporučuje. U pacientů se závažným poškozením ledvin (GFR 15 až 29 ml/min/1,73 m²) je k dispozici omezené množství údajů; na základě farmakokinetické studie se u této populace doporučuje snížení dávky na 25 mg. Používání tohoto přípravku se nedoporučuje u pacientů se závažným poškozením ledvin (GFR 15 až 29 ml/min/1,73 m²), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A. Insuficience jater: Přípravek Betmiga nebyl studován u pacientů se závažným poškozením jater (Child-Pugh třída C), a proto se jeho používání u této populace pacientů nedoporučuje. Používání tohoto přípravku se nedoporučuje u pacientů se středně závažným poškozením jater (Child-Pugh B), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A. Hypertenze: Mirabegron může zvýšit krevní tlak. Krevní tlak by měl být měřen při zahájení léčby a poté při léčbě mirabegronem pravidelně sledován, zejména u pacientů s hypertenzí. U pacientů s hypertenzí 2. stupně (systolický krevní tlak ≥ 160 mm Hg a/nebo diastolický krevní tlak ≥ 100 mm Hg) je k dispozici omezené množství údajů. **Pacienti s vrozeným nebo získaným prodloužením QT intervalu:** Při používání přípravku Betmiga v terapeutických dávkách nebylo v klinických studiích prokázáno klinicky relevantní prodloužení QT intervalu. Nicméně, vzhledem k tomu, že pacienti se známou anamnézou prodloužení QT intervalu, nebo pacienti, kteří užívají léky, o nichž je známo, že prodloužují QT interval, nebyli do těchto studií zařazeni, není účinek mirabegronu u těchto pacientů znám. Při podávání mirabegronu těmto pacientům je třeba dbát zvýšené opatrnosti. **Pacienti s obstrukcí výtoků z močového měchýře a pacienti užívající antimuskarinika k léčbě OAB:** Během postmarketingového sledování pacientů, užívajících mirabegron, byla hlášena retence moči u pacientů s obstrukcí výtoků z močového měchýře (BOO) a u pacientů, kteří užívají antimuskarinika, léčivé přípravky k léčbě OAB. V kontrolované klinické studii bezpečnosti u pacientů s BOO léčených přípravkem Betmiga nebylo prokázáno zvýšení retence moči, nicméně, přípravek Betmiga by měl být podáván u pacientů s klinicky závažným BOO s opatrností. Přípravek Betmiga by měl být podáván s opatrností i u pacientů užívajících antimuskarinika, léčivé přípravky k léčbě OAB. Interakce: Klinicky relevantní lékové interakce mezi mirabegronem a léčivými přípravky, které inhibují, ovlivňují nebo jsou substrátem pro jeden z izoenzymů nebo přenašečů CYP se neočekávají, kromě inhibičního účinku mirabegronu na metabolismus substrátů CYP2D6. Betmiga je mírný a časově závislý inhibitor CYP2D6 a slabý inhibitor CYP3A. Při podávání mirabegronu s inhibitory CYP2D6 nebo u pacientů, kteří mají pomalý metabolismus CYP2D6 není nutná žádná úprava dávky mirabegronu. Je zapotřebí opatrnosti, pokud je mirabegron podáván současně s léčivými přípravky, které mají úzký terapeutický index a jsou významně metabolizovány CYP2D6. U pacientů, kteří začínají užívat kombinaci přípravku Betmiga a digoxinu, by měla být počátku předepsána nejmenší dávka digoxinu. K získání požadovaného klinického účinku je třeba monitorovat sérové koncentrace digoxinu a použít je pro titraci dávky digoxinu. Látky, které působí jako induktory CYP3A nebo P-gp snižují plazmatickou koncentraci mirabegronu, není nutná žádná úprava dávky mirabegronu při podávání s terapeutickými dávkami rifampicinu nebo jiných CYP3A nebo P-gp induktorů. Při kombinaci přípravku se substráty citlivými k P-gp by měl být zvažován potenciál pro inhibici substrátu P-gp mirabegronem. Zvýšení expozice mirabegronu v důsledku lékových interakcí může být spojeno se zvýšením tepové frekvence. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nedoporučuje se podávat těhotným ženám a ženám, které mohou otěhotnět a nepoužívají antikoncepci. Během kojení by přípravek neměl být podáván. Vliv na fertilitu není stanoven. **Nežádoucí účinky:** Souhrn bezpečnostního profilu: Bezpečnost přípravku Betmiga byla hodnocena u 8433 pacientů s OAB, z nichž 5648 dostalo nejméně jednu dávku mirabegronu ve fázích 2/3 klinického programu, a 622 pacientů dostávalo přípravek Betmiga nejméně 1 rok (365 dní). Ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 dokončilo léčbu tímto léčivým přípravkem 88 % pacientů a 4 % pacientů přerušilo léčbu v důsledku nežádoucích příhod. Většina nežádoucích účinků byla mírné až střední závažnosti. Nejčastější nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených přípravkem Betmiga 50 mg během tří 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií fáze 3, jsou tachykardie a infekce močových cest. Četnost tachykardie byla 1,2 % u pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Tachykardie vedla k přerušení léčby u 0,1 % pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Četnost infekcí močových cest byla 2,9 % u pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Infekce močových cest nevedly k přerušení léčby u žádného z pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly fibrilaci síní (0,2 %). Nežádoucí účinky pozorované v průběhu jednoho (dlouhodobé) studie s aktivním komparátorem (muskarinovým antagonistou) byly podobného druhu a závažnosti jako ty, které byly pozorovány ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3. Tabulkový přehled nežádoucích účinků: Niže uvedená tabulka odráží nežádoucí účinky pozorované u pacientů ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3. Četnost nežádoucích účinků je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $<1/1000$); velmi vzácné ($<1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Infekce a infestace: časté: infekce močových cest; méně časté: vaginální infekce, cystitida. Psychiatrické poruchy: není známo: insomnie*, stav zmatenosti*. Poruchy nervového systému: časté: bolest hlavy*, závrat*. Poruchy oka: vzácné: edém očních víček. Srdeční poruchy: časté: tachykardie; méně časté: palpitace, fibrilace síní. Cévní poruchy: velmi vzácné: hypertenzní krize. Gastrointestinální poruchy: časté: nauzea*, obtěpání*, diarhoea*; méně časté: dyspepsie, gastritida; vzácné: edém rtů. Poruchy kůže a podkožní tkáně: méně časté: kopřivka, vyrážka, vyrážka makulární, vyrážka papulózni, svědění; vzácné: leukocytoklastická vaskulitida, purpura, angioedém*. Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně: méně časté: otékání kloubů. Poruchy ledvin a močových cest: vzácné: retence moči*. Poruchy reprodukčního systému a prsu: méně časté: vulvovaginální pruritus. Vyšetření: méně časté: zvýšený krevní tlak, zvýšení GGT, zvýšení AST, zvýšení ALT. (*Na základě zkušeností z postmarketingového sledování). Hlášení podezření na nežádoucí účinky: Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv; Šrobárova 48; 100 41 Praha 10; webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky pro uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/12/809/001-018. **Datum revize textu:** 02/04/2019. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o léčivém přípravku.

β₃ agonista k léčbě hyperaktivního močového měchýře⁴

Betmiga™
mirabegronum

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Reference:

- 1) Freeman R, Foley S, Rosa Arias J, Vicente E, Grill R, Kachirova Z, Stari A, Huang M, Choudhury N Mirabegron improves quality-of-life, treatment satisfaction, and persistence in patients with overactive bladder: a multi-center, non-interventional, real-world, 12-month study Curr Med Res Opin. 2018; 34(5):785-793 Study No: 178-MA-1002
- 2) Daisuke Kato, Hiroshi Tabuchi, Satoshi Uno Three-Year Safety, Efficacy and Persistence Data Following the Daily Use of Mirabegron for Overactive Bladder in the Clinical Setting: a Japanese Post-Marketing Surveillance Study LUTS. 2018, Aug 6 [ePub ahead of print] Study No: BE0002.
- 3) Nitti VW, Khullar V, van Kerrebroeck P et al. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. Int J Clin Pract. 2013 Jul;67(7):619-32.
- 4) Zdroj: SPC Betmiga



astellas

Astellas Pharma s. r. o., Rohanské nábřeží 678/29, 186 00 Praha 8, Karlín. www.astellas.cz