

Urologia Polska

Polish Journal of Urology

CZASOPISMO NAUKOWE POLSKIEGO TOWARZYSTWA UROLOGICZNEGO



Polskie Towarzystwo Urologiczne
Polish Urological Association

Istnieje od 1949 roku

KOMITET REDAKCYJNY / EDITORIAL BOARD**REDAKTOR NACZELNY / EDITOR-IN-CHIEF** Romuald Zdrojowy**SEKRETARZ REDAKCJI / SECRETARY OF THE EDITORIAL OFFICE** Janusz Dembowski**REDAKCJA / TECHNICAL EDITOR** Augustyn Szczawiński**REDAKTORZY DZIAŁÓW / SECTION EDITORS****Urologia onkologiczna
/ Urological Oncology**

Tomasz Demkow, Romuald Zdrojowy

Choroby stercza / Prostatic Disease

Krzysztof Bar, Henryk Zieliński

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

Mieczysław Fryczkowski, Andrzej Sikorski

Urologia rekonstrukcyjna**/ Reconstructive Urology**

Zbigniew Wolski

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

Barbara Darewicz, Kazimierz Krajka

Uroginekologia / Urogynaecology

Zbigniew Kwias,

Tomasz Rechberger

Urologia dziecięca**/ Paediatric Urology**

Małgorzata Baka-Ostrowska

Transplantacje nerek**/ Kidney Transplantation**

Józef Matych

Neurourologia i urodynamika**/ Neurourology & Urodynamics**

Andrzej Prajsner, Piotr Radziszewski

Nauki podstawowe / Basic Science

Radziszewski, Stanisław Wroński

Diagnostyka obrazowa**/ Diagnostic Imaging**

Wiesław Jakubowski

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

Piotr Chłosta

REDAKTORZY KONSULTANCI / CONSULTING EDITORS

Maciej Czaplicki

Janusz Dembowski

Zygmunt Dobrowolski

Sławomir Dutkiewicz

Jacek Fijuth

Leszek Jeromin

Andrzej Paradysz

Andrzej Prelich

Wojciech Pypno

Waldemar Różański

Wiesław Urbanowicz

Marek Wyczółkowski

CZŁONKOWIE HONOROWI RADY NAUKOWEJ / HONORARY MEMBERS OF THE SCIENTIFIC BOARD

Janusz Darewicz

Eugeniusz Miękoś

Andrzej Musierowicz

Jarowit Stolarczyk

Adam Szkodny

Czesław Szymkiewicz

Bronisław Stawarz

Stefan Wesołowski

RADA NAUKOWA / SCIENTIFIC BOARD

Walter Artibani (Italy)

Andrzej Borkowski (Poland)

Andrzej Borówka (Poland)

David Castro (Spain)

Christopher Chapple (UK)

Czesław Cierniewski (Poland)

Frans M.J. Debruyne (The Netherlands)

Jerzy Gajewski (Canada)

Tomasz Hanus (Czech Republic)

Ladislav Jarolim (Czech Republic)

Franciszek Kokot (Poland)

El-Nasir M. Lalani (UK)

Andrzej Lewiński (Poland)

Jerzy Lorenz (Poland)

Stefan Loenig (Germany)

Michael Marberger (Austria)

Andres Mattiason (Sweden)

Rien Nijman (The Netherlands)

Zbigniew Petrovich (USA)

Dimitri Pushkar (Russia)

Theo M. de Reijke (The Netherlands)

Imre Romics (Hungary)

Ion Sinescu (Romania)

Małgorzata Szczerbo-Trojanowska (Poland)

Hugh Whitfield (UK)

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

ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

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

urologiawroclaw@poczta.onet.pl

WYDAWCA / PUBLISHER**Polskie Towarzystwo Urologiczne**

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

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

SKŁAD I ŁAMANIE / DTP

KonMat

PRZYGOTOWANIE DO DRUKU

Studio CTP Wema

DRUK / PRINTING

Zakłady Poligraficzne MOMAG S.A.

www.urologiapolska.pl

PRACE POGLĄDOWE

- Techniki badań urodynamicznych: pułapki techniczne i trudności interpretacyjne wyników – część I** 183
Andrzej Prajsner
- Techniki badań urodynamicznych: pułapki techniczne i trudności interpretacyjne wyników – część II** 190
Andrzej Prajsner
- Pierwotna nadczynność przytarczyc jako przyczyna kamicy nerkowej** 196
Krzysztof Tupikowski, Grażyna Bednarek-Tupikowska, Romuald Zdrojowy
- Chemoprewencja raka stercza – nowe perspektywy?** 202
Zbigniew Jabłonowski

UROLOGIA ONKOLOGICZNA

- Wpływ wielkości guza na odległe wyniki operacji organooszczędzających (NSS) i progresję u chorych z nowotworem nerki pT1** 206
Mieczysław Fryczkowski, Andrzej Kupilas, Piotr Bryniarski, Andrzej Paradysz
- Obecność i budowa kompleksów immunologicznych u chorych na raka nerkowokomórkowego** 212
Ryszard Gołda, Wojciech Józwicki, Grzegorz Przybylski, Zbigniew Wolski, Jan Domaniewski, Małgorzata Wyszomirska
- Guz Wilmsa u dorosłych – leczenie i rokowanie w świetle własnych doświadczeń** 216
Dominika Makota, Romuald Zdrojowy, Krystyna Sawicz-Birkowska, Janusz Dembowski, Michał Wróbel, Tomasz Szydełko, Anna Kołodziej, Monika Bonczyk, Bartosz Małkiewicz
- Atypowy rozrost drobnozrakowy (ASAP) i nowotworowy rozrost śród nabłonkowy (PIN) jako stany przedrakowe u pacjentów z podejrzeniem raka stercza i rakiem stercza** 220
Przemysław Adamczyk, Zbigniew Wolski, Romuald Butkiewicz, Joanna Nussbeutel, Zdzisław Skok, Wojciech Józwicki

ZABURZENIA EREKCJI I ANDROLOGIA

- Znaczenie receptorów estrogenowych i enzymu aromatazy w spermatogenezie, różnicowaniu płciowym mózgu i rozwoju kośćca u mężczyzn** 226
Renata Walczak-Jędrzejowska, Jolanta Słowikowska-Hilczer, Krzysztof Kula

UROLOGIA DZIECIĘCA

- Zmodyfikowana metoda fenestracji osłonek jądra w zapobieganiu powstawania pooperacyjnego wodniaka jądra po operacji żyłaków powrózka nasiennego** 232
Marek Krakós, Mieczysław Miodek, Jerzy Niedzielski
- Zwężenia cewki moczowej u chłopców – doświadczenia własne** 236
Marcin Polok, Wojciech Apoznański, Wojciech Jaworski

NAUKI PODSTAWOWE

- Flora bakteryjna dolnych dróg moczowych u mężczyzn z cewnikiem na stałe w latach 1994-1996 i 2004-2006** 240
Łukasz Zapala, Bartosz Dybowski, Ewa Bres-Niewada, Anna Sonczyk, Anna Adamska, Andrzej Borkowski

PRACE KAZUISTYCZNE

- Przypadek kamicy nerkowej w przebiegu pierwotnej nadczynności przytarczyc** 246
Krzysztof Tupikowski, Barbara Bucyk, Agnieszka Florczak, Jerzy Karwacki, Janusz Dembowski, Romuald Zdrojowy, Grażyna Bednarek-Tupikowska
- Rzadki przypadek ciała obcego zagnieźdzonego w błonie śluzowej pęcherza moczowego (nitki ze spodni dżinsowych) w następstwie rany klutej** 249
Wojciech Szewczyk, Andrzej Prajsner
- Zespół przetrwałych struktur mullerowskich – rodzinne występowanie** 251
Grzegorz Kudela, Mirosław Mikosiński, Wojciech Utrata, Elżbieta Kuleta-Bosak, Barbara Kalina-Faska, Tomasz Koszutski
- Leczenie operacyjne z zabezpieczeniem hemostazy zaklemowaniem śródoperacyjnym tętnic biodrowych wewnętrznych w przypadku olbrzymiego, dopełniającego naczylniaka jamistego moszny i krocza** 254
Adam Kwinta, Roman Rachtan, Tomasz Mrowiecki

PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA MIĘDZYNARODOWEGO

- „Wyniki leczenia dyssynergizmu wypieracz-zwieracz za pomocą stentu tymczasowego” Spinal Cord 2008, 46 74-77. Streszczenie i komentarz** 257
Andrzej Prajsner
- ASAP (atypical small acinar proliferation) – jak powinniśmy postępować po uzyskaniu takiego wyniku badania histopatologicznego biopsji prostaty? (Omówienie artykułu „Prostate cancer detection in men with an initial diagnosis of atypical small acinar proliferation”)** 259
Stanisław Wroński

REVIEW ARTICLES

Urodynamic study: technical traps and difficulties with results interpretation – part I 183
Andrzej Prajsner

Urodynamic study: technical traps and difficulties with results interpretation – part II 190
Andrzej Prajsner

Primary hiperparathyroidism as a cause of urolithiasis. 196
Krzysztof Tupikowski, Grażyna Bednarek-Tupikowska, Romuald Zdrojowy

Chemoprevention of prostate cancer – new perspectives? 202
Zbigniew Jabłonowski

UROLOGICAL ONCOLOGY

The influence of tumor size on the long-term results of nephron sparing surgery (NSS) and progression in patients with kidney neoplasm pT1. 206
Mieczysław Fryczkowski, Andrzej Kupilas, Piotr Bryniarski, Andrzej Paradysz

The presence and structure of circulating immune complexes in patients with renal cell cancer 212
Ryszard Goła, Wojciech Józwicki, Grzegorz Przybylski, Zbigniew Wolski, Jan Domaniewski, Małgorzata Wyszomirska

Wilms' tumor in adults – treatment and prognosis according to own experience 216
Dominika Makota, Romuald Zdrojowy, Krystyna Sawicz-Birkowska, Janusz Dembowski, Michał Wróbel, Tomasz Szydełko, Anna Kołodziej, Monika Bonczyk, Bartosz Małkiewicz

Atypical small acinar proliferation (ASAP) and prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) as precancerous lesions in patients with suspicion and prostate cancer 220
Przemysław Adamczyk, Zbigniew Wolski, Romuald Butkiewicz, Joanna Nussbeutel, Zdzisław Skok, Wojciech Józwicki

ERECTILE DYSFUNCTION & ANDROLOGY

The importance of estrogen receptors and the enzyme aromatase in spermatogenesis, brain differentiation and bone formation in men. 226
Renata Walczak-Jędrzejowska, Jolanta Słowikowska-Hilczer, Krzysztof Kula

PAEDIATRIC UROLOGY

Modified fenestration of tunica vaginalis in prevention of post-operative hydrocele in boys operated due to varicocele 232
Marek Krakós, Mieczysław Miodek, Jerzy Niedzielski

Urethral stricture in boys – own experience 236
Marcin Polok, Wojciech Apoznański, Wojciech Jaworski

BASIC SCIENCE

Bacterial flora of lower urinary tract in men with indwelling catheters in years 1994-1996 and 2004-2006 240
Lukasz Zapala, Bartosz Dybowski, Ewa Bres-Niewada, Anna Sonczyk, Anna Adamska, Andrzej Borkowski

CASE REPORTS

A case of urolithiasis as a symptom of primary hyperparathyroidism 246
Krzysztof Tupikowski, Barbara Bucyk, Agnieszka Florczak, Jerzy Karwacki, Janusz Dembowski, Romuald Zdrojowy, Grażyna Bednarek-Tupikowska

Blue jeans thread nested in mucosa of urinary bladder as a remnant of recent perineal impalement injury 249
Wojciech Szewczyk, Andrzej Prajsner

Persistent Müllerian Duct Syndrome – Familial Occurrence 251
Grzegorz Kudela, Mirosław Mikosiński, Wojciech Utrata, Elżbieta Kuleta-Bosak, Barbara Kalina-Faska, Tomasz Koszutski

Giant cavernous angioma of the scrotum and perineum operated on after clamping of the internal iliac arteries to control bleeding 254
Adam Kwinta, Roman Rachtan, Tomasz Mrowiecki

UROLOGICAL LITERATURE REVIEW

“Outcome after treatment of detrusor-sphincter dyssynergia by temporary stent” Spinal Cord 2008, 46, 74-77. Summary and commentary. 257
Andrzej Prajsner

ASAP (atypical small acinar proliferation) - what should be done in case of finding ASAP in prostate biopsy? Article review – “Prostate cancer detection in men with an initial diagnosis of atypical small acinar proliferation” 259
Stanisław Wroński

Techniki badań urodynamicznych: pułapki techniczne i trudności interpretacyjne wyników – część I

Urodynamic study: technical traps and difficulties with results interpretation – part I

Andrzej Prajsner

Oddział Kliniczny Urologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Słowa kluczowe/key words

badanie urodynamiczne ▶ uroflowmetria ▶ cystometria ▶ badanie ciśnieniowo-przepływowe
urodynamic study ▶ uroflowmetry ▶ cystometry ▶ pressure-flow study

Streszczenie

Badanie urodynamiczne jest cennym narzędziem diagnostycznym, umożliwiającym ocenę stanu czynnościowego dolnych dróg moczowych. W pracy posłużono się danymi z bazy anglojęzycznej PubMed i Medline oraz wykorzystano własne doświadczenia. Przedstawiono techniki badań urodynamicznych. Omówiono problemy techniczne najczęściej spotykane w trakcie wykonywania poszczególnych badań oraz sposoby ich uniknięcia. W pierwszej części pracy omówiono takie zagadnienia jak: wywiad, karta, częstotliwość oddawania, objętość oddanego moczu, uroflowmetria, cystometria i badanie ciśnieniowo-przepływowe.

Summary

Urodynamic study is a valuable diagnostic tool for evaluation of functional state of the lower urinary tract. The references from English PubMed and Medline data and our own experiences are used. The paper presents technique of urodynamic studies. The most common technical problems are discussed and the way of their avoiding. First part includes: history, frequency and volume chart, uroflowmetry, cystometry and pressure-flow.

Wprowadzenie

Wzrastająca liczba nowych ośrodków przeprowadzających ocenę czynnościową dolnych dróg moczowych (LUT) sprawia, że wraz z łatwiejszym dostępem do badań urodynamicznych wzrasta ryzyko związane z niewłaściwą interpretacją wyników tych badań. Organizowane od kilku lat warsztaty urodynamiczne, a także indywidualne szkolenia w renomowanych ośrodkach, nie eliminują w pełni wyżej wspomnianego ryzyka.

Na podstawie własnych doświadczeń i dostępnego piśmiennictwa przeanalizowano aspekty techniczne poszczególnych procedur.

„Celem badań urodynamicznych jest odtworzenie objawów podczas precyzyjnych pomiarów, dzięki którym można rozpoznać przyczynę ich występowania oraz ocenić ilościowo procesy patofizjologiczne.” (cytat za [1]).

Nie tylko dobre przygotowanie teoretyczne z zakresu anatomii i fizjologii dolnych dróg moczowych, ale również znajomość podstaw z biomechaniki i fizyki są niezbędne, aby prawidłowo przeprowadzić badanie urodynamiczne i dokonać analizy uzyskanych wyników [1]. Wykonujący badania powinni znać fizyczne podstawy przeprowadzanych pomiarów, umieć kontrolować jakość uzyskiwanych i zapisywanych sygnałów, analizować uzyskane wyniki.

Dokonując krytycznej oceny wiarygodności uzyskanych danych i analizy informacji patofizjologicznych, należy uwzględnić biomechaniczny kontekst pomiaru, ograniczenia techniczne, dokładność sygnałów i kliniczny obraz pacjenta.

Na dobrą praktykę urodynamiczną składają się trzy zasadnicze elementy:

- dobór odpowiednich badań i procedur,
- dokonanie precyzyjnych pomiarów z uwzględnieniem kontroli jakości oraz pełnej dokumentacji,
- prawidłowa analiza danych i szczegółowy raport.

Warunkiem prawidłowego wykonania badania są: zgodna z instrukcją, okresowa kalibracja aparatury, ustalenie ciśnień zerowych i wysokości referencyjnej dla czujników, rozpoznawanie i eliminowanie artefaktów. Czynności te warunkują powtarzalność wyników [1].

Znajomość wartości odcinających dla poszczególnych parametrów urodynamicznych jest niezbędna do przeprowadzenia właściwej interpretacji wyników. Wnioski ostateczne wyciągamy na podstawie oceny wywiadu, badania fizykalnego i wyniku badania urodynamicznego [2].

Przystępując do badania urodynamicznego, należy oczekiwać uzyskania odpowiedzi na pytania związane z czynnością wypieracza i cewki moczowej. Badający stara się zatem ustalić:

- Jakież są odczucia związane z napełnianiem?
- Czy pęcherz jest zdolny do wyraźnego przyrostu objętości bez znacznego wzrostu ciśnienia?
- Czy skurcz mięśnia wypieracza jest inicjowany świadomie lub w sposób niekontrolowany (z wyciekami lub bez wycieku moczu)?

• Czy skurcz wypieracza jest adekwatny (o odpowiedniej amplitudzie, utrzymujący się wystarczająco długo, celem całkowitego opróżnienia pęcherza)?

• Jaki jest mechanizm zamykający cewkę moczową (wydolny lub jeśli niewydolny, to podać przyczynę)?

• Czy zachowany jest synergizm wypieracz – zwieracz?

• Jaka jest dynamika zwieraczy? Czy zwieracz zewnętrzny podlega woli badanego?

• Jaka jest siła skurczu zwieraczy? Czy skurcz utrzymuje się lub jest przerywany?

• Czy są cechy przeszkody podpęcherzowej (poziom, rodzaj, przyczyna)?

• Czy zwieracze otwierają się odpowiednio w czasie mikcji?

Wywiad

W wywiadzie należy zadawać pytania o dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych LUTS, aktywność seksualną czy dolegliwości związane z wypadaniem narządów miednicy małej u kobiet. Wprowadzenie skali punktowej pozwala na zobiektywizowanie dolegliwości, wyznaczając stopień ich nasilenia. Skalę IPSS (International Prostate Symptom Score), przygotowaną dla chorych z łagodnym rozrostem stercza, można wykorzystać u wszystkich pacjentów z LUTS [3,4].

Kwestionariusz duński (Danish Prostatic Symtome Score – DAN-PSS-1), wprowadzony w roku 1991, sformułowany jest tylko na podstawie częstotliwości i ciężkości przebiegu, tak jak poprzedni, ale również uwzględnia stopień uciążliwości poszczególnych objawów. Obie składowe kwestionariusza oceniane są w skali od 0 do 3 [5].

Dla kobiet z dolegliwościami związanymi z układem moczowo-płciowym wprowadzono kwestionariusze: Urogenital Distress Inventory w wersji pełnej (UDI) i skróconej (UDI-6), a z nietrzymaniem moczu – Incontinence Impact Questionnaire (IIQ-7), określające wpływ nietrzymania moczu na jakość życia [6,7].

Czasami dominującym objawem, z jakim zgłaszają się chorzy, są dolegliwości bólowe narządu moczowo-płciowego, wśród których wyróżnia się:

• zespół bolesnego pęcherza (painful bladder syndrome): dolegliwości bólowe w okolicy nadłonowej, którym towarzyszy częstomocz, bez oznak LUTI ani innych oczywistych patologii,

• zespół bolesnej cewki (urethral pain syndrome): nawrotowe epizody bólu przede wszystkim w trakcie mikcji, z towarzyszącym częstomoczem,

• zespół bolesnego sromu (vulval pain syndrome),

• zespół bolesnej pochwy (vaginal pain syndrome),

• zespół bolesnej moszny (scrotal pain syndrome),

• zespół bolesnego krocza (perineal pain syndrome),

• zespół bolesnej miednicy (pelvic pain syndrome),

Skargi mogą dotyczyć ponadto: objawów związanych z aktywnością seksualną (bolesny stosunek płciowy, suchość w pochwie, nietrzymanie moczu w trakcie aktu płciowego) lub objawów spowodowanych wypadaniem narządów miednicy, np. bóle w dole pleców, ociężałość, uczucie ciężkości, konieczność odprowadzenia ręką wypadniętego narządu, ażeby możliwe było oddanie moczu lub stolca [1].

Karta mikcyjna, dziennik mikcji

Na podstawie analiz wypełnianych przez pacjentów karty mikcyjnej lub dziennika mikcji można wyznaczyć: rytm dobo-

wy mikcji, średnią pojemność czynnościową dzienną i nocną. Pozwalają one odnotować takie incydenty, jak: nietrzymanie moczu, parcia naglące, ból lub inne odczucia oraz określić okoliczności, w jakich występują. Najbardziej praktyczna jest trzydniowa karta mikcyjna.

Diureza nocna powinna stanowić około 1/3 diurezy dobowej. Objętość porcji z nocy jest zwykle o 50% większa od porcji moczu oddawanego w ciągu dnia. Liczba mikcji dziennych nie powinna przekraczać 6-7, ze średnią objętością porcji około 250 ml [8,9,10,11].

Czynniki wpływające na zawartość dziennika mikcji:

• aktualna diureza (wielomocz lub skąpomocz) wskutek chorób towarzyszących lub przyjmowanych leków,

• nawyki i przyzwyczajenia (ilość przyjmowanych płynów, przyjmowanie niewłaściwej pozycji w trakcie mikcji),

• ograniczony dostęp do toalety w związku z ułomnościami fizycznymi czy umysłowymi,

• inne schorzenia dróg moczowych i narządów sąsiednich.

Pracownia urodynamiczna. Aparatura

Badania urodynamiczne przeprowadzane mogą być w dobrze zaprojektowanej i wyposażonej pracowni urodynamicznej przez wyszkolony personel. Należy pamiętać o prowadzeniu dokumentacji badań, profilaktyce zakażeń. Dysponowanie zestawem leków, mogących mieć wpływ na stan czynnościowy dolnych dróg moczowych, pozwoli na szybkie ich porównanie z lekami aktualnie zażywanyymi przez pacjenta. Minimalne wymagania, które powinien spełniać system służący do badań urodynamicznych:

• cztery kanały pomiarowe: trzy dla pomiaru ciśnień, jeden dla przepływu (dodatkowy kanał pozwala na rejestrację aktywności zwieraczy),

• zdolność do zapisu wartości:

– ciśnień (Pves, Pabd i Pdet) oraz tempa przepływu w postaci krzywych w funkcji czasu,

– objętości płynu podanego do pęcherza i objętości mikcji prezentowanej graficznie lub numerycznie,

• ciągłe wyświetlanie wartości ciśnień i przepływu w odpowiedniej skali i rozdzielczości,

• wszystkie osie muszą być wyskalowane, żadne informacje nie mogą być elektronicznie stracone, gdy zapis krzywych nie mieści się na monitorze.

Zaleca się, ażeby aparat cechował się niżej wymienionymi parametrami technicznymi:

1. Minimalna dokładność powinna wynosić ± 1 cmH₂O dla ciśnienia i $\pm 5\%$ całej skali dla przepływu i objętości.

2. Zakresy skal dla ciśnień, przepływu i objętości powinny wynosić odpowiednio 0-250 cmH₂O, 0-25 (50) ml/s i 1000 ml.

3. Oprogramowanie powinno zapewniać otrzymywanie informacji o ciśnieniach do wartości 250 cmH₂O i przepływu do 50 ml/s oraz umożliwiać kalibrowanie.

4. Podczas prowadzenia zapisu i analizy stosować minimalną skalę: dla ciśnienia 50 cmH₂O/cm, dla przepływu 10 ml/s/cm, a dla osi czasu 1 min/cm lub 5 s/mm podczas fazy napełniania, 2 s/mm podczas mikcji. W dokumentacji należy zawsze stosować jednakową skalę amplitudy, natomiast oś czasu można poddać kompresji [12,13,14,15].

Uroflowmetria

Uroflowmetria, czyli badanie polegające na pomiarze tempa przepływu cewkowego, może być wolna (naturalna), rejestrująca zewnętrzny strumień moczu (Qura) lub jako składowa badania ciśnieniowo-przepływowego, płynu użytego do wypełnienia pęcherza (Qurap) [1].

Uroflowmetria wolna jest niezastąpionym testem przesiewowym dla większości chorych z podejrzeniem zaburzeń czynności dolnych dróg moczowych [16].

Pomiaru dokonujemy w warunkach intymnych. Pacjent powinien być poproszony o oddanie moczu przy uczuciu normalnej potrzeby mikcji. Bardzo ważne jest, żeby nogi (stopy) miały oparcie, a nie zwisały, jeżeli pacjent jest w pozycji siedzącej. Chorego należy zapytać, czy mikcja przypominała tę przeciętną w domu, a uzyskaną opinię należy zapisać [1].

Automatyczna analiza danych powinna być zweryfikowana przez wzrokową kontrolę krzywej, wyeliminowanie artefaktów i udokumentowanie przeprowadzonej weryfikacji.

Dokładność pomiarów najczęściej wynosi $\pm 5\%$ [1,12].

Należy pamiętać, że sygnał przepływu jest mniej dokładny od sygnału ciśnieniowego.

Krzywa przepływu zwykle jest gładka i nie powinna wykazywać gwałtownych zmian w amplitudzie. Jeśli nie, to należy dokonać tzw. wygładzenia krzywej, uśredniając ją co dwie sekundy. Wygładzanie krzywej może być elektroniczne lub ręczne (ryc. 1).

Dla dokumentowania wyników uroflowmetrii zaleca się podawać:

- wartość maksymalnego przepływu cewkowego (wyrównanego Q_{max}), czyli zaokrąglona do najbliższej pełnej liczby (np. Q_{max} raw 18,2 ml/s zapisuje się jako Q_{max} 18 ml/s),
- objętość oddanego i zalegającego moczu po mikcji powinna być zaokrąglona do najbliższych pełnych 10 ml (366 ml zapisujemy jako 370 ml),
- maksymalny przepływ cewkowy zapisuje się łącznie z objętością oddanego i zalegającego moczu po mikcji przy użyciu następującego formatu: mikcja – maksymalny przepływ cewkowy / objętość mikcji / objętość moczu zalegającego po mikcji.

Odczytując wynik uroflowmetrii, dokonuje się analizy krzywej mikcyjnej pod względem jakościowym i ilościowym.

Analiza jakościowa: krzywa mikcyjna prawidłowa jest gładka, bez zmian w amplitudzie.

Do oceny ilościowej należy przede wszystkim poznać wartości odcinające dla Q_{max} .

Zależą one od wieku, płci i objętości oddanego moczu. Czynniki te uwzględnia nomogram Haylena, który określa, jakiej części zdrowej populacji odpowiada uzyskany wynik. Najmniejsza dopuszczalna wartość dla mężczyzn wynosi 25 centyli i 10 centyli dla kobiet. Odpowiada to w przybliżeniu 15 ml/s przy objętości około 200 ml [16].

Czasami odnotowujemy gwałtowne zmiany w amplitudzie tempa przepływu, które mogą mieć charakter fizjologiczny lub być artefaktami. Fizjologiczne bywają spowodowane zmianą oporu cewkowego, np. przez mechaniczne zaciśnięcie cewki, zmienną aktywność zwieracza/mięśni dna miednicy lub skutek zmiany w przenoszeniu energii (użycie tłoczni brzusznej).

Artefakty powstają wskutek przesunięcia strumienia moczu lub ruchów pacjenta.

Standard zapisu uroflowmetrii naturalnej:

Mikcja: 12,6/350/20. Mikcja: 13/350/20.

Jeśli brak któregoś parametru, należy postawić kreskę:

Mikcja: 15 /340/-. Mikcja: 10/-/90.

Nigdy nie wyciągać ostatecznych wniosków po wykonaniu tylko jednego pomiaru. Najlepiej wykonać co najmniej 2-3 pomiary, niekoniecznie tego samego dnia. W ostatecznej analizie uwzględniany jest wynik najlepszy. Należy pamiętać, że w początkowym okresie zaburzeń w opróżnianiu pęcherza moczowego ich intensywność, stopień bywa zmienny, a tym samym krzywe mikcyjne mogą wykazywać znaczne różnice [1].

Użycie w domu uroflowmetru przenośnego pozwala na otrzymanie w warunkach naturalnych bardziej wiarygodnych wyników [17].

Badania ciśnieniowe

Do badań ciśnieniowych należą cystometria oraz badania ciśnieniowo-przepływowe. Mogą być konwencjonalne lub ambulatoryjne. Te ostatnie nie są jeszcze stosowane w Polsce.

Cystometria w fazie napełniania ocenia relacje między objętością a ciśnieniem.

W fazie opróżniania uzupełniona uroflowmetrią wyznacza relacje pomiędzy przepływem a ciśnieniem. Udział EMG w badaniu ciśnieniowo-przepływowym jest niezbędny dla oceny stopnia koordynacji między wypieraczem a czynnością mięśnia zwieracza zewnętrznego cewki.

Do pomiaru ciśnienia śródpecherzowego najczęściej używa się cewnika dwukanałowego 6 F, a ciśnienia śródbrzusznego, dorektalnego – cewnika balonowego 8 F. Zapisu EMG z okolic zwieracza zewnętrznego odbytu dokonuje się za pomocą elektrod przyklejonych lub gąbkowymi dokanałowymi, wprowadzanymi na cewniku dorektalnym.

Niezbędnym warunkiem osiągnięcia wysokiej jakości sygnałów ciśnieniowych jest ustalenie dla obu ciśnień, śródpecherzowego i śródbrzusznego tego samego ciśnienia zerowego i poziomu referencyjnego.

Wysoką jakość sygnałów należy uzyskać już przed napełnieniem oraz powinna być utrzymana podczas napełniania, mikcji i po jej zakończeniu. Dokładne odpowietrzenie systemu pomiarowego (czujniki ciśnieniowe, zestaw rurek) oraz prawidłowe położenie cewników pomiarowych są niezbędne.

Cewnik dorektalny wprowadza się do bańki odbytnicy przynajmniej na głębokość 10 cm. Bardzo ważne jest, żeby balonik tego cewnika nie był za bardzo napełniony.

Przed napełnianiem pęcherza należy go w pełni opróżnić cewnikiem pomiarowym, co trwa znacznie dłużej, lub innym, grubszym. Uroflowmetrię wolną najlepiej wykonać bezpośrednio przed cystometrią, wtedy po założeniu cewnika można dokładnie określić ilość zalegającego moczu.

Odczyt wartości spoczynkowych, rejestrowanych po wprowadzeniu cewników pomiarowych, przed rozpoczęciem podawania płynu pozwala na zorientowanie się, czy krzywe poszczególnych ciśnień (Pves, Pabd i Pdet) znajdują się we właściwym zakresie.

W pozycji leżącej 5-20 cmH_2O , w pozycji siedzącej 15-40 cmH_2O a w pozycji stojącej 30-50 cmH_2O [1,13].

Należy sprawdzić, czy oba sygnały Pves, Pabd są „żywe”, wykazując jedynie jednoczesne, niewielkie wahania, związane

z oddychaniem czy mówieniem, oraz są podobne do siebie. Wahań takich nie powinno się obserwować dla Pdet.

Prawidłową i jednoczesną reakcję zapisów ciśnień sprawdza się za pomocą próby kaszlowej przed rozpoczęciem napełniania, w trakcie mikcji (powtarzając co minutę lub co 50 ml) oraz po zakończeniu mikcji.

Właściwy zapis w pozycji leżącej: oba sygnały ciśnieniowe prawidłowe pod względem jakościowym i ilościowym (prawidłowa reakcja na kaszel). Wartość ciśnienia śródbrzusznego i śródpęcherzowego w prawidłowym zakresie. Dopuszczalna wartość Pdet wynosi + 2 cmH₂O, o ile nie jest to pacjent z dysfunkcją neurogeną (ryc. 2).

Nieprawidłowy zapis sygnału z linii ciśnienia śródpęcherzowego: zagięcie cewnika, otwór przylega do ściany pustego pęcherza, bańka powietrza w linii wodnej.

Pdet przyjmuje wartość ujemną wskutek zarejestrowanego zbyt niskiego ciśnienia śródpęcherzowego.

Sprawdzić cewnik: przepłukać, zmienić pozycję, dodać kilka mililitrów płynu (zapisać, aby ją później uwzględnić podczas korekcyjnej pojemności) (ryc. 3).

Obie linie ciśnieniowe reagują prawidłowo, ale wartość Pdet jest zawyżona wskutek zbyt niskiego ciśnienia śródbrzusznego: dodać nieco płynu do balonika cewnika rectalnego (ryc. 4).

Obie linie ciśnieniowe reagują prawidłowo, ale wartość Pdet jest zbyt niska (w tym ujemna), gdyż rejestrowane ciśnienie w bańce odbytnicy jest za wysokie: zmniejszyć nieco ilość płynu w baloniku (ryc. 5).

Nieprawidłowy sygnał z ciśnienia śródbrzusznego rejestruje zbyt niskie ciśnienie, co w przypadku prawidłowego ciśnienia w pęcherzu (prawidłowa reakcja na bodziec wysiłkowy, niezminiająca się wartość Pves po podaniu kilku mililitrów płynu) wskazuje, że należy sprawdzić linię brzuszną (przede wszystkim – czy nie ma w niej banieczki powietrza) (ryc. 6).

Powyższe wykresy opracowano na podstawie publikacji Schafera i wsp. [1].

Cystometria wodna pozwala ustalić wzajemne relacje między pojemnością a ciśnieniem, określić rodzaj czucia, maksymalną pojemność cystometryczną, aktywność wypieracza, wyznaczyć podatność ściany pęcherza na rozciąganie oraz ustalić wysokość ciśnienia wycieku moczu [18].

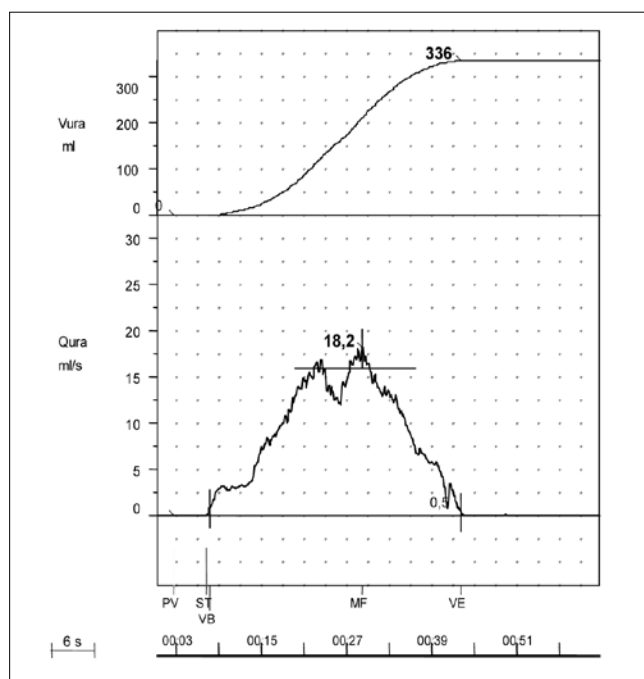
Artefakty spotykane w trakcie cystometrii:

- skurcze odbytnicy, które są typowym artefaktem fizjologicznym,
- dwufazowe skoki ciśnienia w odpowiedzi na kaszel,
- brak zmiany sygnału (sygnał martwy),
- schodkowe zmiany ciśnienia,
- ciśnienia ujemne, które często są trudne do usunięcia lub mogą być poprawione jedynie spekulując na temat ich przyczyn.

Jeśli pojawią się takie artefakty, badanie powinno zostać powtórzone (ryc. 9).

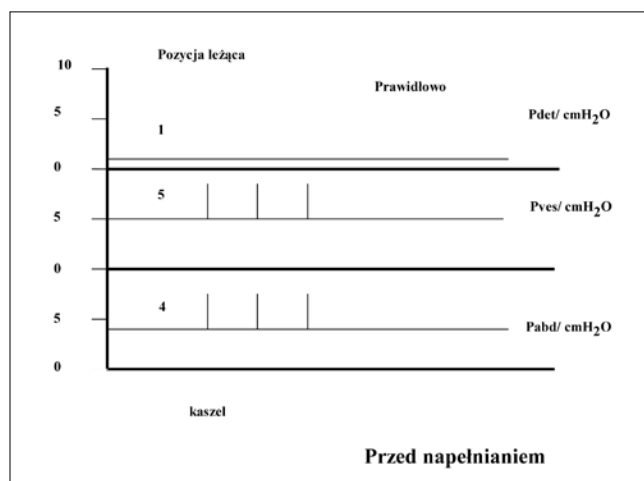
Czasami występuje niezgodność odnotowanej objętości podanego płynu z faktyczną pojemnością pęcherza (objętość oddanego płynu + objętość moczu zalegającego), którego przyczynami mogą być: niewłaściwe opróżnienie moczu przed rozpoczęciem napełniania lub złe wskazania pompy: związane z kalibrem cewnika i tempem napełniania.

Tempo napełniania fizjologiczne to przewidywana waga ciała w kg: 4 w ml/min.



Ryc. 1. Krzywa mikcyjna z korekcją tempa przepływu (Qura).

Fig. 1. Uroflow trace with correction of flow rate (Qura).



Ryc. 2. Normalny zapis sygnałów ciśnień przed napełnieniem pęcherza w pozycji leżącej.

Fig. 2. Normal signals of all pressures recorded before filling bladder in supine position.

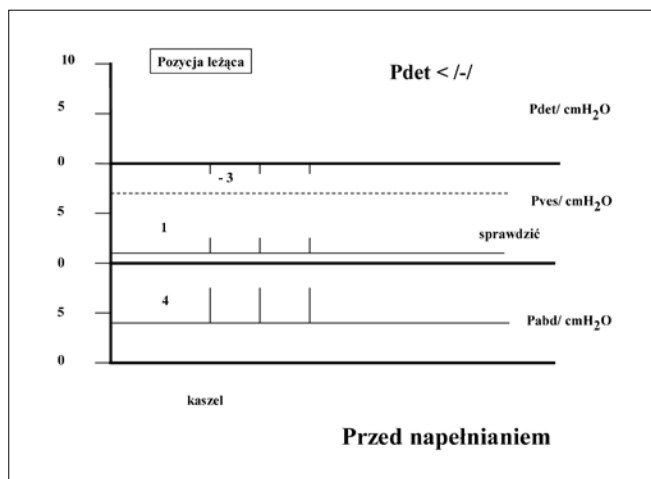
Wyniki związane z pojemnościami mogą być zatem niedoszacowane lub przeszacowane [9].

W fazie napełniania dokonuje się również oceny czucia pęcherzowego, zapisując odczucia związane z pojemnością, zgłaszane przez badanego.

Badanie ciśnieniowo-przepływowe

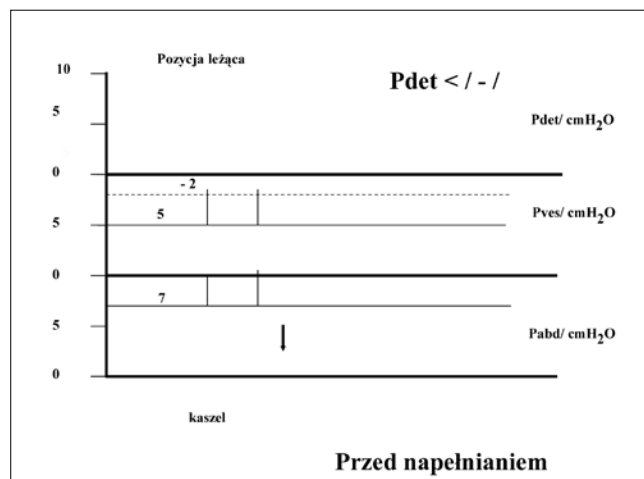
Badanie ciśnieniowo-przepływowe wyznacza relacje między ciśnieniem a przepływem. Uzupelnione EMG pozwala ocenić stopień koordynacji pomiędzy wypieraczem a zwieraczami, stopień rozwarcia szyi i cewki moczowej (stopień oporu podpęcherzowego) oraz adekwatność wypieracza.

Bezpośrednio przed rozpoczęciem mikcji (o ile jest ona świadoma) należy sprawdzić jakość sygnałów ciśnieniowych i EMG. Dobra ich jakość jest warunkiem podstawowym dla wyznacze-



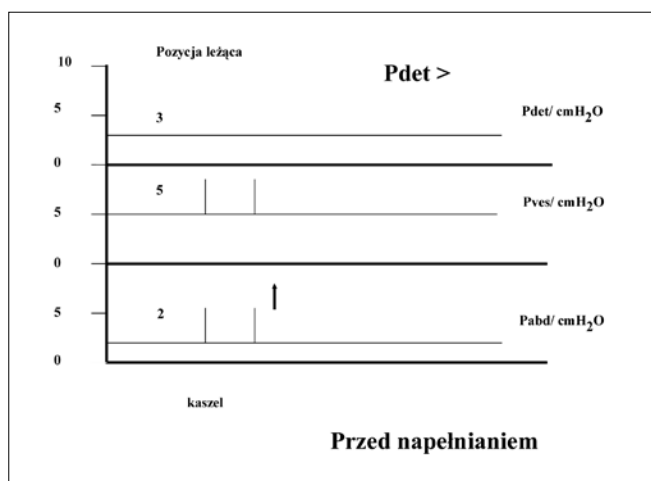
Ryc. 3. Nieprawidłowy zapis sygnału z linii ciśnienia śródpecherzowego (Pves zbyt niskie, 1 cmH₂O).

Fig. 3. Incorrect signals recorded in the intravesical pressure line (Pves too low, 1 cmH₂O).



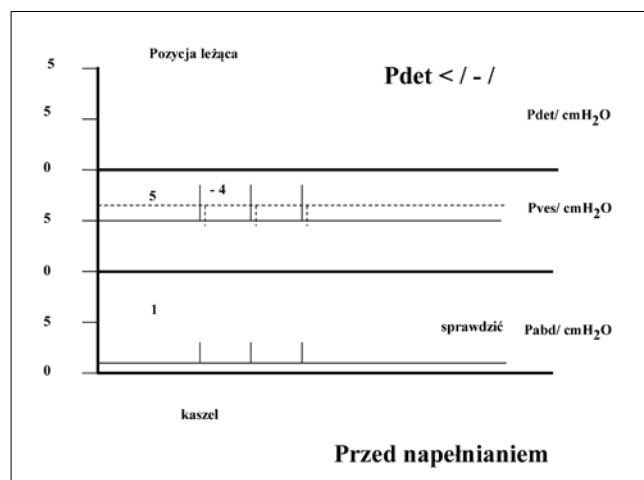
Ryc. 5. Obie linie ciśnieniowe reagują prawidłowo, ale wartość Pdet zbyt niska (w tym ujemna: Pdet – 2 cm H₂O), gdyż rejestrowane ciśnienie w bańce odbytnicy jest zbyt wysokie (Pabd 7 cm H₂O).

Fig. 5. Correct reactions in both lines of pressure but Pdet too low (this mines: Pdet – 2 cm H₂O) because pressure recorded within rectum is too high (Pdetabd 7 cm H₂O).



Ryc. 4. Obie linie ciśnieniowe reagują prawidłowo, ale wartość Pdet zawyżona (Pdet 3 cm H₂O) wskutek zbyt niskiego ciśnienia śródbrzusznego (Pabd 2 cm H₂O).

Fig. 4. Correct reactions of both lines of pressures but Pdet overstated (Pdet 3 cmH₂O) due to too low intraabdominal pressure (Pdetabd 2 cm H₂O).



Ryc. 6. Nieprawidłowy sygnał ciśnienia śródbrzusznego rejestruje zbyt niskie ciśnienie, co w przypadku prawidłowego ciśnienia w pęcherzu daje ujemną wartość ciśnienia wypieracza (Pdet – 4 cm H₂O).

Fig. 6. Incorrect intraabdominal pressure, recorded too low pressure, what in the case of correct intravesical pressure, cause minus value of detrusor pressure (Pdet – 4 cm H₂O).

nia rzeczywistego oporu cewkowego, oceny koordynacji wypieraczowo-zwierzaczowej i sily wypieracza.

Wartość Qmaxp zwykle jest niższa od wyniku Qmax, uzyskanego w uroflowmetrii wolnej, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Wydaje się, że nie tylko obecność cewnika pomiarowego w cewce moczowej ma bezpośredni wpływ na obniżenie tempa przepływu. Niższe wartości uzyskiwano również wtedy, gdy pomiaru dokonywano z dostępu nadłonowego [20,21,22].

U mężczyzn należy zwrócić uwagę na sposób mocowania cewnika zapewniający swobodny wypływ moczu.

Brak pełnej relaksacji zwieracza zewnętrznego podczas mikcji w niektórych przypadkach można tłumaczyć utrzymującą się somatyczną stymulacją dośrodkową nerwu sromowego przez obecność cewnika [23].

Należy również pamiętać o czasie zwłoki między faktycznym rozpoczęciem mikcji a rozpoczęciem rejestracji sygnału przepływu przez aparat oraz o konieczności korekcy Qmaxp w podobny sposób, jak podczas uroflowmetrii wolnej [1].

Uwzględniając wyniki badania ciśnieniowo-przepływowego można wyróżnić trzy typy mikcji:

Typ I – mikcja z podwyższonym Pdet bez zwiększania Pabd, przy pełnej relaksacji cewki moczowej.

Typ II – mikcja przy pełnej relaksacji cewki przy nieobecnych skurczu wypieracza i bez udziału tłoczni brzusznej.

Typ III – mikcja z relaksacją cewki przy nieobecnych skurczu wypieracza i przy udziale tłoczni brzusznej (wzroście Pabd).

Najczęściej występuje typ I. Typ II dość często obserwujemy u kobiet z wysiłkowym nietrzymaniem moczu (SUI), kiedy opór cewkowy jest szczególnie niski [24].

Jeśli wynik Qmax mieści się w granicach normy, to należy przyjąć, że nieprawidłowy przepływ podczas badania ciśnieniowo-przepływowego spowodowany został czynnikami zewnętrznymi, jak obecność cewnika pomiarowego w cewce, niewygodna pozycja w czasie mikcji.

Stopień oporu cewkowego u mężczyzn można wyznaczyć używając specjalnego oprogramowania lub po naniesieniu parametrów Qmax i Pdet na nomogram Schafera, wyznaczający nam jednocześnie współczynnik biernego oporu cewkowego

(PURR – Passive Urethral Resistance Relation) z oceną wydajności wypieracza.

Wzrost oporu cewkowego jest miernikiem przeszkody podpęcherzowej (BOO – bladder outflow obstruction). Charakteryzuje się obniżonym tempem przepływu z jednoczesnym wzrostem ciśnienia wypieracza. Przeszkoda podpęcherzowa może być czynnościowa lub mechaniczna (anatomiczna), o charakterze zaciskającym (krzywa PURR bardziej stroma) lub zwężającym (krzywa PURR bardziej płaska) [25,26,27].

Rekomendowany przez ICS własny tymczasowy nomogram, będący modyfikacją nomogramu Abramsa-Griffithsa, pozwala jedynie na zakwalifikowanie badanego (mężczyznę) do jednej z trzech grup, bez cech BOO, z BOO lub strefy dwuznacznej [24].

Podjęto próbę wyznaczenia stopnia przeszkody podpęcherzowej również u kobiet. Żaden z dotychczas zaproponowanych nomogramów nie zyskał jednak akceptacji przez ICS. Wydaje się, że nomogram Blaivasa i Groutza, uwzględniający wartość Pdetmax lub PdetQmax oraz Qmax (z badania ciśnieniowo-przepływowego) lub Qmax (z uroflowmetrii naturalnej), w sposób właściwy pozwala zakwalifikować pacjentkę do jednej z czterech grup sugerujących obecność i stopień przeszkody podpęcherzowej [28,29,30].

Uzupełnienie badania urodynamicznego jedną z metod obrazowania dolnych dróg moczowych, wykonywanych w trakcie mikcji, zwiększa czułość i swoistość rozpoznawania przeszkody podpęcherzowej [31].

W połowie lat dziewięćdziesiątych XX w. zaproponowano badanie nieinwazyjne, bez konieczności cewnikowania chorego, dokonujące pomiaru tzw. ciśnienia izowolumetrycznego [32,33].

Pomiar ciśnienia odbywa się na podobnej zasadzie jak pomiar ciśnienia tętniczego, przy użyciu specjalnego mankietu zakładanego na ramię. Rejestrowane jest ciśnienie w cewce moczowej przy całkowicie zamkniętym świetle cewki, tuż po minimalnym złuzowaniu mankietu. Jest to takie samo ciśnienie, jakie możemy zarejestrować w trakcie badania pQ, polecając choremu wstrzymać mikcję (Piso). Ma ono nieco wyższą wartość od PdetQmax. Wprawdzie ukazuje się coraz więcej prac na ten temat, ale niestety badania te nie doczekały się jeszcze standaryzacji, a tym samym akceptacji ICS [34,35].

Piśmiennictwo / References

- Schafer W, Abrams P, Liao L et al: *International Continence Society. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies*. *Neurourol Urodyn* 2002, 21, 261-274
- Abrams P, Cardozo L, Fall M et al: *The standardisation of Terminology of Lower Urinary Tract Function: Report from the Standardization Subcommittee of the International Continence Society*. *Am J Obstet Gynecol* 2002, 187, 116-126.
- Cockett AT, Aso Y, Denis I et al: *Recommendation of the International Consensus on prostate symptoms score and quality of life assessment*. In: *Proceedings of the 2nd International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) Paris: Scientific Communication International Ltd 1994*, vpp 553-555.
- Mebust W, Roizo R, Schroder FH, Villers A: *Correlation between pathology, clinical symptoms and the course of the disease*. In: Cockett ATK, Aso Y, Charelain C et al editors. *The International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)*, SCI, 1991, pp. 53-62.
- Meyhoff HH, Hald T, Nordling J: *A new patients weighted symptoms score system (DAN-PSS-1). Clinical assessment of indications and outcomes transurethral prostatectomy for uncomplicated benign prostatic hyperplasia*. *Scand J Urol Nephrol* 1993, 27, 493-499.
- Hanley J, Capawell A: *Test-retest reliability, validity and sensitivity to change the urogenital distress inventory and the incontinence impact questionnaire*. *Neurourol Urodyn* 2002, 21 (6), 534-539.
- Van der Vaart CH, de Leeuw J, Roovers JP, Heintz AP: *Measuring health-related quality of life in women with urogenital dysfunction: the urogenital distress inventory and incontinence impact questionnaire revisited*. *Neurourol Urodyn* 2003, 22, 97-104.
- Abrams P, Klevmark B: *Frequency volume charts: an indispensable part of lower urinary tract assessment*. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1996, 179, 47-53.
- Van Melick HH, Gisolf KW, Eckhardt MD et al: *One 24-hour frequency-volume chart in a woman with objective urinary motor urge incontinence is sufficient*. *Urology* 2001, 58, 188-192.
- Van Kerrebroek P, Abrams P, Chaikin D et al: *The standardisation of terminology in nocturia: report from the standardization sub-committee of the international continence society*. *Neurourol Urodyn* 2002, 21, 179-183.
- De Wachter S, Wyndaele JJ: *Frequency-volume charts: a tool to evaluate bladder sensation*. *Neurourol Urodyn* 2003, 22, 638-642.
- Rowan D, James E D, Kramer AEJL: *ICS Report on Urodynamic Equipment: Technical Aspects*. *J Med Eng Tch* 1987, 1, 57-64.
- Schafer W, Rosette JJ, Hofner K: *The ICS-BPH Study, Pressure /flow studies, quality control and initial analysis*. *Neurourol Urodyn* 1994, 13, 491-492.
- Thind P, Bagi P, Lose G, Mortensen S: *Characterization of pressure changes in lower urinary tract during coughing with special reference to the demands on the pressure recording equipment*. *Neurourol Urodyn* 1994, 13, 219-225.
- Van Mastrigt R, Griffiths DJ: *ICS Standard for Digital Exchange of Urodynamic study*. *Neurourol Urodyn* 2004, 23, 280-281.
- Haylen BT, Ashby D, Suthers JR et al: *Maximum and average urine flow rates in normal male and female populations the Liverpool nomograms*. *Br J Urol* 1989, 64, 30-38.
- De La Rosette JJ, Witjes WP, Debruyne FM et al: *Improved reliability of uroflowmetry investigations: results of a portable homebased uroflowmetry study*. *Br J Urol* 1996, 17, 385-390.
- Wyndaele JJ: *The normal pattern of perception of bladder filling during cystometry studied in 38 young healthy volunteers*. *J Urol* 1998, 160, 479-481.
- Liao I, Kirshner-Hermanns R, Schafer W: *Urodynamic quality control, quantitative plausibility control with typical value ranges*. *Neurourol Urodyn* 1999, 18, 365-366.
- Schafer W, Langen PH, Thorner M: *The real pressure/flow relation during obstructed voiding*. *Neurourol Urodyn* 1990, 9, 423-425.
- Reynard JM, Lim C, Swami S, Abrams P: *The obstructive effect of a urethral catheter*. *J Urol* 1996, 155, 901-903.
- Baseman AG, Baseman JG, Zimmern PE, Lemack GE: *Effect of 6F urethral catheterization on urinary flow rates during repeated pressure-flow studies in healthy female volunteers*. *Urology* 2002, 59, 843-846.
- Groutz A, Blaivas JG, Sassone AM: *Detrusor pressure uroflowmetry studies in women: effect of a 7Fr transurethral catheter*. *J Urol* 2000, 164, 109-114.
- Griffiths D, Hofner K, van Mastrigt R, Rollemma HJ et al: *Standardisation of terminology of lower urinary tract function: Pressure-flow studies of voiding, urethral resistance and urethral obstruction*. *Neurourol Urodyn* 1997, 16, 1-18.

25. Schäfer W, Waterbar F, Langen PH: *A simplified graphic procedure for detailed analysis of detrusor function and outlet function during voiding.* Neurourol Urodyn 1989, 8, 405-407.
26. Schäfer W, Langen PH, Thorner M: *The real pressure/flow relation during obstructed voiding.* Neurourol Urodyn 1990, 9, 423-425.
27. Schäfer W: *Analysis of bladder-outlet function with the linearized passive urethral resistance relation, linPURR, and a disease-specific approach for grading obstruction: from complex to simple.* World J Urol 1995, 13, 47-58
28. Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC: *Bladder outlet obstruction in women: definition and characteristics.* Neurourol Urodyn 2000, 19, 213-220.
29. Blaivas J, Groutz A: *Bladder outlet obstruction nomogram for women with urinary tract symptomatology.* Neurourol Urodyn 2000, 19, 53-564.
30. Defreitas GA, Zimmen Ph E, Lemack G, Shariat SF: *Refining diagnosis of anatomic female bladder outlet obstruction: comparison of pressure-flow study parameters in clinically obstructed women with those of normal control.* Urology 2004, 64, 675-681.
31. McGuire EJ, Cespedes RD, Cross CAI et al: *Videourodynamic studies.* Urol Clin North Am 1996, 23, 309-321.
32. McRae LP, Bottaccini MR, Gleason DM: *Noninvasive quantitative method for measuring isovolumetric bladder pressure and urethral resistance in male: I Experimental validation of the theory.* Neurourol Urodyn 1995, 14, 101-114.
33. Gleason DM, Bottaccini MR, McRae LP: *Noninvasive urodynamics: a study of male voiding dysfunction.* Neurourol Urodyn 1997, 16, 93-100.
34. Griffiths CJ, Harding C, Blake: *A nomogram to classify men with lower urinary tract symptoms using urine flow and noninvasive measurement of bladder pressure.* J Urol 2005, 174, 1323-1326.
35. Sajeel M, Harding C, Robson W: *Categorization of obstruction using noninvasive pressure flow measurements: sensitivity to change following prostatectomy.* J Urol 2007, 178, 996-1000.

Adres do korespondencji / Correspondence

Andrzej Prajsner
Oddział Kliniczny Urologii ŚUM
Plac Medyków 1
41-200 Sosnowiec
tel. (032) 368 25 11
aprajsner@dotcom-sc.com.pl

Techniki badań urodynamicznych: pułapki techniczne i trudności interpretacyjne wyników – część II

Urodynamic study: technical traps and difficulties with results interpretation – part II

Andrzej Prajsner

Oddział Kliniczny Urologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Słowa kluczowe/key words

badanie urodynamiczne ► ciśnienie wyciekania ► pomiar ciśnienia cewkowego ► testy neurofizjologiczne
urodynamic study ► leak point pressure ► urethral pressure measurement ► neurophysiological tests

Streszczenie

W pracy przedstawiono techniki badań urodynamicznych. Omówiono najczęściej spotykane problemy techniczne w trakcie wykonywania poszczególnych badań oraz sposób ich uniknięcia. W drugiej części pracy omówiono takie badania jak: ocena mechanizmu zamykającego cewkę moczową, elektromiografię – EMG, profilometrię cewkową, ocenę ciśnieniowego punktu wycieku, testy neurofizjologiczne.

Dobra znajomość anatomii i patofizjologii dolnych dróg moczowych, podstawowych zasad fizyki i biomechaniki płynów oznacza mniej problemów przy interpretacji wyników. Analiza prawidłowo wykonanego badania jest prostsza i łatwiejsza

Summary

The paper presents technique of urodynamic studies. The most common technical problems are discussed and the way of their avoiding

The second part includes: evaluation of urethral closing mechanism, the EMG, UPP, estimation of stress leak point pressure, neurophysiological tests.

Conclusions: A good knowledge of anatomy and pathophysiology of lower urinary tract, basic principles of physics and biomechanics of fluids causes less problems with interpretation of outcomes. Analysis of correctly performed study is more simple and easier.

Ocena stopnia niedomogi mechanizmu zamykającego cewkę moczową

Zachowanie równowagi między ciśnieniem śródpecherzowym a śródcewkowym warunkuje pełną kontynencję. Ciśnienie zamykające cewkę moczową przyjmuje wartość dodatnią, nawet w sytuacjach nagłego przyrostu składowej pęcherzowej.

W warunkach prawidłowych przyrostowi ciśnienia śródbrzusznego (tym samym i śródpecherzowego) w czasie wysiłku odpowiada równoczesny wzrost ciśnienia śródcewkowego, co sprawia, że ciśnienie zamykające ma wartość dodatnią.

Zgodnie z aktualnie obowiązującą definicją International Continence Society (ICS) „nietrzymanie moczu to każdy nieświadomy wyciek moczu” [1].

Diagnostyka nietrzymania moczu obejmuje określenie rodzaju, typu oraz stopnia nietrzymania moczu.

Wykazanie wycieku

Wprawdzie nie ustalono jeszcze standardów dla obiektywnego jakościowego i ilościowego wykazania wycieku, to w użyciu są testy podpaskowe jednogodzinne i dwudziestoczworogodzinne, metoda elektryczna (pomiar przewodnictwa lub zmiany

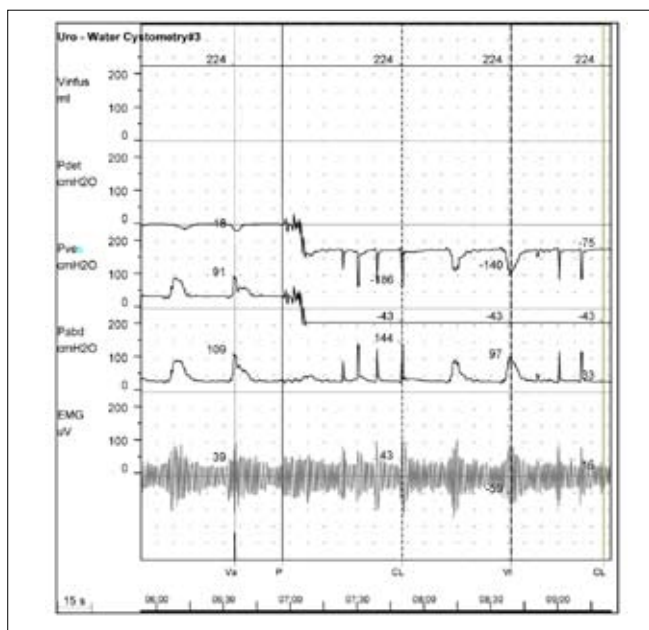
oporu przy specjalnych wkładkach), fluoroskopowa, uroflowmetryczna lub test z wykorzystaniem papierowych ręczników w ciemnym kolorze [2,3].

Wymienione testy są metodami półilościowymi, pozwalającymi w przybliżeniu obliczyć ilość wyciekającego moczu.

Ciśnienie wycieku (LPP – Leak Point Pressure)

U pacjentów z nietrzymaniem moczu można wyznaczyć Leak Point Pressure (LPP), czyli wysokość ciśnienia śródpecherzowego w cmH_2O , przy którym następuje wyciek moczu obok cewnika. Jeśli wyciek spowodowany jest niekontrolowanym skurczem wypieracza, bez udziału ciśnienia śródbrzusznego, wówczas mówi się o Detrusor Leak Point Pressure (DLPP). Wyciek moczu spowodowany wzrostem ciśnienia śródbrzusznego bez udziału wypieracza, to Stress Leak Point Pressure (SLPP). Wyznaczany jest podczas kaszlu (CLPP – Cough Leak Point Pressure) lub próby Valsalvy (VLPP – Valsalva Leak Point Pressure), po napełnieniu pęcherza 200 ml i po osiągnięciu pojemności odpowiadającej normalnej potrzebie oddania moczu – ND [4].

Test należy powtórzyć po usunięciu cewnika z pęcherza, wyznaczając ALPP (Abdominal Leak Point Pressure) zawsze, kiedy wcześniej wyciek nie został wykazany. Obecność cewnika



Ryc. 1. Wysiłkowe nietrzymanie moczu – VLPP i CLPP.

Fig. 1. Stress incontinence – VLPP and CLPP test.

w cewce moczowej u mężczyzn może mieć wpływ na fałszywie ujemny wynik próby. W tej sytuacji najlepiej dokonywać interpretacji ciśnienia śródbrzusznego po jego usunięciu z cewki [5].

Dotychczas brak jest standaryzacji zarówno dla techniki, jak i interpretacji wyników. Przyjęto wprawdzie, że ALPP <60 cmH₂O przemawia za niedomogą mechanizmu zamykającego cewkę moczową, a >90 cmH₂O sugeruje nadmierną ruchomość cewki moczowej [4]. Natomiast DLPP >40 cmH₂O zwiększa ryzyko uszkodzenia górnych dróg moczowych [6]. Należy pamiętać, że niższe wartości SLPP odnotowujemy przy większych pojemnościach.

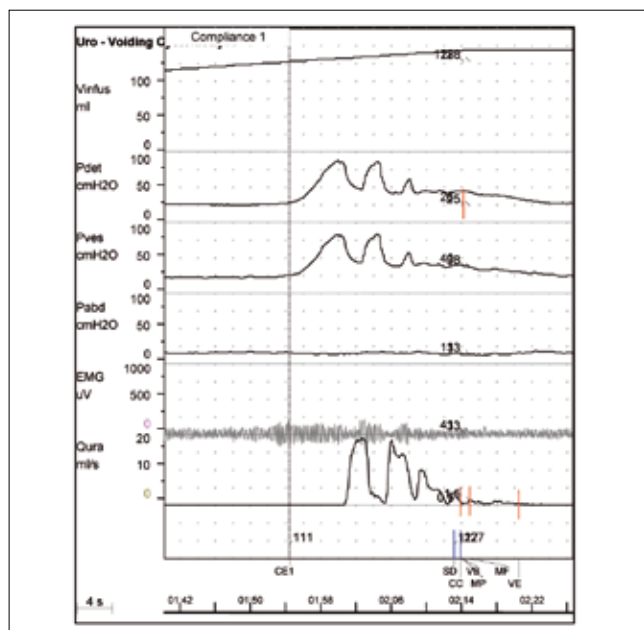
Liczne doniesienia wskazują na brak lub słabą korelację SLPP z innymi parametrami urodynamicznymi [7].

Dużych rozmiarów cystocoele absorbuje ciśnienie lub zwiększa opór cewkowy (przemieszczenie i ucisk), prowadząc do fałszywie wysokiego wyniku, sugerując mniejszy stopień niedomogi mechanizmu zamykającego cewkę moczową, niż jest w rzeczywistości.

Podczas kaszlu powstaje jednoczesny skurcz mięśnia zwieracza (zwłaszcza u kobiet z wysiłkowym nietrzymaniem moczu), co może również dać wynik fałszywie wysoki [8].

Ryciny nr 1 i 2 przedstawiają kolejno wyciek podczas próby wysiłkowej u pacjentki z wysiłkowym nietrzymaniem moczu oraz wyciek w następstwie niekontrolowanego skurczu zwieracza u pacjentki z nietrzymaniem moczu z przynaglenia.

Niestety, nadal wyniki testu są interpretowane w sposób dowolny, różnie dokonywane są odczyty ciśnienia śródpecherzowego. Nie ma zgodności co do tego, czy ma to być rzeczywista wartość Pves, liczona od rzeczywistej wartości zerowej, czy pomniejszona o wartość Pves spoczynkową przed napełnieniem pęcherza (np. Pves 30 cmH₂O w pozycji stojącej), czy pomniejszona o wartość Pves tuż przed wykonywaną próbą wysiłkową (najczęściej po napełnieniu do objętości 200 lub 300 ml). ICS rekomenduje posługiwanie się wartościami rzeczywistymi (absolutnymi), a nie tymi wynikającymi z przyrostu ciśnienia [5].



Ryc. 2. Nietrzymanie moczu z udziałem niekontrolowanego skurczu zwieracza.

Fig. 2. Urinary incontinence with uncontrolled overactive detrusor.

Przy wyznaczeniu DLPP, czyli „najniższego ciśnienia wypieracza, przy którym występuje wyciek bez wzrostu ciśnienia śródbrzusznego” często mylnie odczytujemy amplitudę niekontrolowanego skurczu. Definicji tej nie można zastosować dla pęcherza o małej podatności, dlatego proponuje się uzupełnienie jej dopowiedzeniem: „wskutek albo zmniejszonej podatności lub nadaktywności wypieracza”.

Urethral pressure profile (UPP), wyznaczenie ALPP i wideo-urodynamika pozwalają na zróżnicowanie mechanizmu nietrzymania moczu między nadmierną ruchomością a niedomogą składowej wewnętrznej zwieracza zewnętrznego cewki moczowej.

Amplituda Puramax 20-30 cmH₂O i ALPP <60 cmH₂O sugerują niedomogę zwieracza zewnętrznego [9,10].

Nie wykazano znamiennej korelacji między Puramax a ALPP [11,12].

Badanie elektromiograficzne (EMG)

EMG jest badaniem rejestrującym elektryczne potencjały wywołane przez depolaryzację mięśnia.

Pomiarów aktywności mięśni zwieraczy dokonuje się w sposób bezpośredni (rejestracja sygnału z pojedynczej jednostki motorycznej, przy użyciu elektrod igłowych lub drucianych – hakowych) lub pośredni (elektrodami powierzchniowymi: skórnymi, wtykowymi, gąbkowymi – odbierającymi sygnał z całej powierzchni mięśnia pod elektrodą). Dla elektrod powierzchniowych należy zapewnić dobre przewodnictwo.

Analiza sygnału może być akustyczna lub wizualna. Zapis akustyczny pozwala ustalić prawidłowe umiejscowienie elektrody i jakość rejestracji [13].

Polecenie zaciskania i rozluźniania mięśni służy ocenie świadomej kontroli nad zwieraczami.

Zapis prawidłowy charakteryzuje się stopniowym wzrostem aktywności w fazie spoczynkowej i napełniania pęcherza oraz pełną relaksacją w czasie opróżniania. EMG można wykorzystać w trakcie uroflowmetrii wolnej lub na zakończenie badania

ciśnieniowo-przepływowego po ponownym napełnieniu pęcherza oraz usunięciu cewnika pomiarowego z cewki (ryc. 3).

Dyssynergizm wypieracz-zwieracz zewnętrzny to stan, kiedy skurczowi wypieracza towarzyszy jednocześnie skurcz zwieracza zewnętrznego. Występuje w dysfunkcjach neurogennych wskutek uszkodzenia rdzenia kręgowego ponad krzyżowym ośrodkiem mikiyjnym.

W trakcie badania mogą wystąpić zakłócenia sygnału, najczęściej spowodowane brakiem dobrego kontaktu (np. odklejenie, wypadnięcie elektrody powierzchniowej) lub zapisem aktywności z mięśni otaczających, często kwalifikujący taki zapis jako dyssynergizm wypieracz-zwieracz zewnętrzny. Tego typu artefakt często spotykamy u kobiet, dokonując pomiaru w pozycji siedzącej, kiedy pośladki spoczywają na skraju fotela urodynamicznego.

Zapis aktywności z mięśni otaczających błędnie odczytywany bywa jako zapis sygnału ze zwieracza zewnętrznego (ryc. 4).

Niekiedy, zwłaszcza u kobiet, zauważa się brak relaksacji zwieracza z jednoczesną supresją skurczu wypieracza.

Pomiar ciśnienia cewkowego

Zgodnie z definicją zaproponowaną przez Griffithsa ciśnienie śródcewkowe to „ciśnienie płynu niezbędne dla otwarcia zamkniętej (zapadniętej) cewki”. Przyjęto założenie, że cewka jest przewodem elastycznym, w pełni rozciągliwym, a przy zamknięciu jej powierzchnia przekroju równa się zero. [14]

Podczas dokonywania pomiaru ciśnienia obecność cewnika zmienia nieco kształt cewki, ale wpływ ten jest niewielki. Cewnik pomiarowy typu tip-transducer i fibro-optic nie dokonują bezpośredniego pomiaru ciśnienia płynu jak w metodzie infuzyjnej, ale pomiaru siły nacisku ściany w miejscu przylegania czujnika.

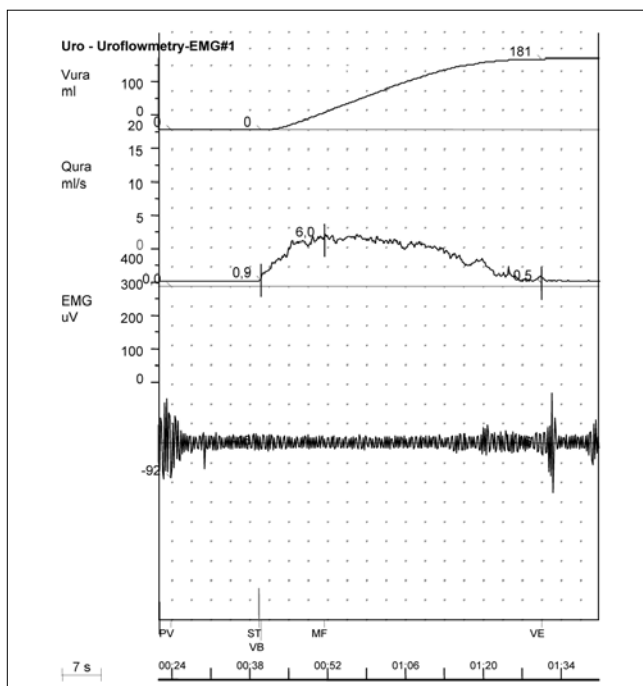
Rzadziej stosowane są cewniki balonowe. Pomiarów dokonujemy w określonym punkcie cewki lub na całej jej długości, przy różnych pojemnościach pęcherza i w różnych pozycjach, w spoczynku lub podczas wysiłku, w fazie magazynowania i opróżniania.

Jednoczesny pomiar ciśnienia śródpęcherzowego i śródcewkowego pozwala na wyznaczenie ciśnienia zamykającego cewkę.

Przy podawaniu wyników w raporcie należy uwzględnić:

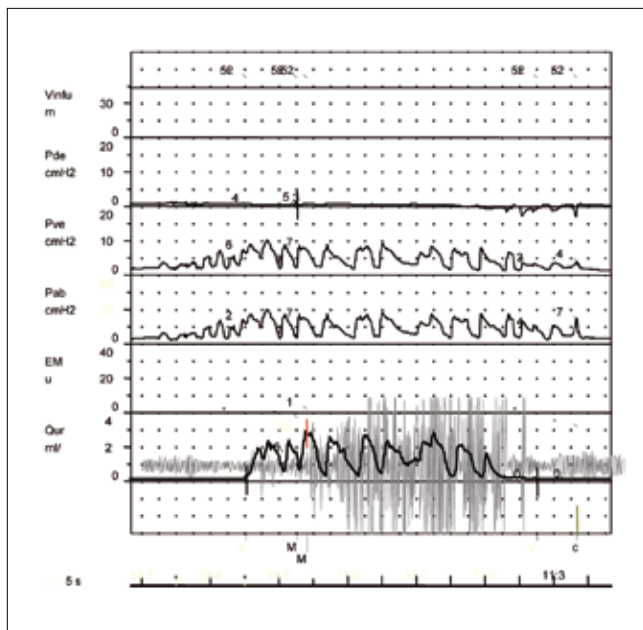
- typ badania (pomiar punktowy lub profilometria cewkowa),
- rodzaj cewnika (rozmiar, materiał z jakiego został wykonany),
- przestrzenną orientację otworów pomiarowych cewnika,
- pozycję, w jakiej dokonywany jest zabieg,
- objętość pęcherza podczas pomiaru,
- czynności wysiłkowe (kaszel, Valsalva),
- szybkość wyciągania cewnika,
- szybkość przyrostu ciśnienia,
- kiedy jest utrzymywany przepływ mimo przytkania otworu (dla metody infuzyjnej w $\text{cmH}_2\text{O/s}$),
- maksymalny gradient przyrostu ciśnienia w $\text{cmH}_2\text{O/mm}$ [15,16].

W warunkach prawidłowych przyrostowi ciśnienia śródbrzuszego w czasie wysiłku – tym samym i śródpęcherzowego – odpowiada równoczesny wzrost ciśnienia śródcewkowego, co sprawia, że ciśnienie zamykające ma wartość dodatnią. Wartość prawidłowa maksymalnego ciśnienia zamknięcia cewki



Ryc. 3. Uroflowmetria z EMG.

Fig. 3. Uroflowmetry with EMG.



Ryc. 4. Nieprawidłowy zapis EMG w trakcie badania ciśnieniowo-przepływowego.

Fig. 4. Incorrect record of EMG during pressure-flow study.

w spoczynku wynosi u kobiet od 40 do 70 cmH_2O , a u mężczyzn od 80 do 100 cmH_2O . Obniżenie wartości poniżej 30 cmH_2O u kobiet wskazuje na znacznego stopnia uszkodzenie mechanizmu zwieraczowego, a u mężczyzn wartości przekraczające 100 cmH_2O świadczą o przeszkodzie podpęcherzowej. Długość czynnościowa cewki moczowej u kobiet wynosi od 2,5 do 4,5 cm, u mężczyzn przy niepowiększonym sterczu – 3 cm [17].

Pomiar ciśnienia cewkowego, który nadal stanowi przede wszystkim narzędzie w badaniach naukowych, nie jest powszechnie używany w praktyce klinicznej.

Liczne prace wskazują, że Pure nie koreluje z stopniem ruchomości i intensywności wycieku i na podstawie wysokości tego ciśnienia nie możemy dokonywać różnicowania między

mającymi nietrzymanie lub zachowującymi pełną kontynencję [18].

Wprawdzie wykazano, że chore z bardzo niskim Pure mogą trzymać mocz, ale jednocześnie stwierdza się, że Pure <20 cmH₂O po leczeniu chirurgicznym źle rokują.

Wideourodynamika

Obrazowanie dolnych dróg moczowych z jednoczesnym wykonywaniem badań urodynamicznych (wideourodynamika) ma rekomendację ICS klasy D do wykazywania wycieku i nieprawidłowości anatomicznych. Jest niezbędna do wykazania dyssynergizmu wypieracz – szyja pęcherza oraz przydatna przy potwierdzeniu dyssynergizmu wypieracz – zwieracz zewnętrzny, jak również badaniu zachowania się szyi pęcherza w czasie mikcji [19].

Testy neurofizjologiczne

Neurofizjologia zajmuje się badaniem czynności włókien nerwowych i mięśniowych. Charakterystyczną cechą komórek tworzących te włókna jest reagowanie na bodźce (pobudliwość), wprowadzające je ze stanu spoczynkowego (spolaryzowania) w stan pobudzenia, zwany depolaryzacją. Stan czynny (impuls) przesuwa się wzdłuż włókna, a w miejscu pierwotnie pobudzonym następuje przywrócenie wybiórczej przepuszczalności, czyli repolaryzacja. Przewodzenie impulsów odbywa się w sposób ciągły (we włóknach bezrdzeniowych, mięśniach szkieletowych i w komórkach mięśnia sercowego) i skokowy (we włóknach z osłonką mielinową, gdzie przepływ zachodzi w przewężeniach Raniera). Szybkość przewodzenia skokowego jest znacznie większa od ciągłego.

Bodziec progowy: jest to najslabszy bodziec wystarczający do wywołania pobudzenia w 50% przypadków.

Rejestracja bioelektrycznej aktywności mięśni prądkowanych dostarcza informacji:

- jego własnej aktywności elektrycznej lub jego braku (badanie bez stymulacji zewnętrznej z zapisem bezpośrednim z mięśnia),
- o jego unerwieniu,
- o reakcji mięśnia na bodziec bezpośredni lub oceny łuku odruchowego po stymulacji elektrycznej lub magnetycznej.

W użyciu są elektrody powierzchniowe lub igłowe.

Testy neurofizjologiczne obejmują następujące procedury:

1. kEMG (kinesiologiczne EMG) rejestrujące potencjały z jednostek motorycznych (MUPs – motor unit potentials) przy użyciu igieł koncentrycznych (CNEMG concentric needle EMG) lub rejestrującymi potencjały z pojedynczych włókien (SFEMG single fibre EMG). Analizujemy konfigurację, amplitudę i czas trwania potencjału. Amplituda potencjału jest proporcjonalna do liczby jednostek motorycznych sąsiadujących z rejestrującą elektrodą. Zmniejszenie amplitudy świadczy o utracie jednostek motorycznych, a zatem i o odnerwieniu [20].

2. Badania przewodnictwa nerwowego: rejestrując szybkość przewodzenia impulsów i czas odpowiedzi mięśnia na stymulację nerwów obwodowych. Czas zwłoki zwany latencją zależy od dystansu przebytego przez impuls oraz szybkości przewodzenia impulsu przez najszybsze włókna. Należy pamiętać, że wydłużenie latencji nie jest jednoznaczne z odnerwieniem.

3. Badania motorycznych lub sensorycznych potencjałów wywołanych (MEPs – motor evoked potentials SEPs somato-

sensory potentials). Służą do oceny integralności obwodowych, rdzeniowych i centralnych dróg nerwowych. Wywołana odpowiedź (evoked response) może być pojedyncza lub wielofazowa. Technika ta pozwala na badanie ilościowe odruchów, w tym krzyżowego łuku odruchowego SER (sacral evoked response) [21].

Badamy następujące odruchy:

- opuszkowo-jamisty: łechtaczkowo-odbytowy (CAR – clitoral anal reflex) i prąciowo-odbytowy (PAR – penanal anal reflex);
- pęcherzowo-odbytowy (BAR bladder anal reflex).

Stymulacja wywołująca odruch może być mechaniczna lub elektryczna. Rejestracja: wizualna (manualna) lub elektromiograficzna przy użyciu elektrod powierzchniowych, igłowych koncentrycznych lub drucianych. Rejestracja elektromiograficzna jest skuteczniejsza, zmniejsza liczbę wyników fałszywie ujemnych. Dokonywana jest jednocześnie ocena składowej somatycznej i autonomicznej odruchu, zależnie od miejsca stymulacji:

- prącie, skóra, żołądek, łechtaczka: drogi dośrodkowe somatyczne;
- szyja, cewka moczowa: drogi dośrodkowe autonomiczne. Efektorem jest mięsień opuszkowo-jamisty.

Czas reakcji na bodziec w przypadku stymulacji zewnętrznej jest krótszy i wynosi około 30 ms wobec 60 ms przy stymulacji wewnętrznej.

Wzrost aktywności elektrycznej z mięśnia opuszkowo-jamistego w trakcie napełniania pęcherza moczowego w cystometrii świadczy nie tylko o prawidłowej aktywności mięśnia, ale również świadczy o prawidłowym stanie autonomicznej drogi dośrodkowej, łuku odruchowego.

4. Badanie czucia z wyznaczaniem progu czucia, czyli najmniejszego prądu wywołującego odczucia w miejscu stymulacji. Dla pęcherza i cewki moczowej średnie wartości progu wynoszą odpowiednio: 20 mA i 10 mA.

Wyznaczenie progu czucia jest badaniem dokładniejszym od interpretacji odczuć zgłaszanych przez badanego w trakcie cystometrii i odbieranych jako: first sensation (FS), first desie- FD czy strong desie (SD).

Badanie przewodnictwa nerwowego, czasu odpowiedzi na stymulację, wyznaczanie progu czucia są narzędziami diagnostycznymi, przydatnymi w przypadkach dysfunkcji neurogennych, stosowanymi w wyspecjalizowanych tego typu pracowniach neurofizjologicznych [22,23,24,25].

Test nadwrażliwości odnerwieniowej

Test nadwrażliwości odnerwieniowej oparty jest na obserwacji, że odnerwiona struktura mięśniowa (wypieracz) wykazuje zwiększoną wrażliwość na przekaźniki nerwowe, charakterystyczne dla uszkodzonego nerwu (acetylocholina) [26].

Technika

1. Pacjent w pozycji leżącej, opróżnienie pęcherza cewnikiem.
2. Napełnienie pęcherza (wolne) do 100 ml solą fizjologiczną o temperaturze ciała.
3. Podłączenie zestawu do cystometrii.
4. Podanie podskórnie (udo) 0,25 mg karbacholu (Doryl[®], Atonyl[®]) lub 2,5 mg betanecholu (Urecholine[®]).
5. Dokonywanie pomiaru ciśnienia przez okres 20-30 minut bez dopełniania pęcherza, przy jednoczesnej obserwacji pacjen-

ta (czy nie zgłasza takich objawów ubocznych, jak: uczucie gorąca, pocenie się, łzawienie, ból brzucha).

Jeśli w tym czasie ciśnienie przekroczy 40-60 cmH₂O, należy przerwać test i opróżnić pęcherz. Pacjent może odczuwać ból w okolicy nadłonowej w trakcie opróżniania pęcherza.

Przeciwwskazania do wykonania testu: nadciśnienie tętnicze, astma, nadczynność tarczycy, choroby serca, zły stan ogólny pacjenta.

Antidotum: 1 mg atropiny.

Interpretacja wyników testu:

1. Przyrost ciśnienia (Pves/Pdet) <15 cmH₂O – wynik ujemny.
2. Przyrost w granicach 15-19 cmH₂O – wynik wątpliwy.
3. Przyrost ciśnienia >20 cmH₂O – wynik dodatni.

Krzywa przyrostu ciśnienia powinna się utrzymywać na niezmiennym poziomie przez co najmniej 5 minut, nie wykazując fluktuacji. Dodatniego testu można spodziewać się po 1-2 tygodniach od uszkodzenia, a po 2-6 miesiącach uzyskuje swą najwyższą wartość. Można zatem obserwować dynamikę zjawiska nadwrażliwości odnerwieniowej.

Przyczyny fałszywie ujemnego wyniku testu:

- zbyt wcześnie wykonany od zaistniałego uszkodzenia;
- odnerwienie jednostronne;
- niedomoga wypieracza miogenna lub spowodowana przewlekłym zaleganiem,
 - zaburzenie w absorpcji leku (złe jego wchłonięcie się – niewłaściwe podanie leku, miejsce podania słabo unaczynione);
 - osobnicza niska wrażliwość na środki cholinergiczne.

Przyczyny fałszywie dodatniego testu:

- nieopróżnienie całkowite pęcherza przed podaniem;
- zbyt szybkie napełnianie pęcherza;
- poruszanie cewnikiem u pacjentów z nierozpoznanym uszkodzeniem ponadkrzyżowym (może wyzwolić niekontrolowany skurcz wypieracza, najczęściej z wyciekami moczu obok cewnika);
 - niewydolność nerek.

Test z lodowatą wodą

Test z lodowatą wodą służy do różnicowania między uszkodzeniem ponadkrzyżowym, hiperreflektorycznym a uszkodzeniem obwodowym, stosowanym w końcowej fazie szoku rdzeniowego. Oparty jest na zasadzie wywoływania odruchu pęcherzowego w następstwie pobudzenia receptorów reagujących na zimno; zasadniczo różni się od normalnego odruchu mikcyjnego [27,28,29].

Technika badania

Wprowadzenie cewnika do pęcherza moczowego 16-18 F (bez balonika).

Szybkie napełnienie pęcherza 60-90 ml soli fizjologicznej o temperaturze 4°C.

Wynik testu jest dodatni, jeśli po upływie jednej minuty od napełnienia pęcherza lodowatym płynem cewnik sam wypadnie z pęcherza (najczęściej z niewielką ilością płynu) [27].

Przyczyny fałszywie ujemnego testu:

- stan spastyczny zwieracza zewnętrznego cewki moczowej.

Przyczyny fałszywie dodatniego testu:

- użycie tłoczni brzusznej przez badanego,
- niskie ciśnienie śródcewkowe,
- zbyt płytkie założenie cewnika (przemieszczenie się do cewki przed podaniem lodowatego płynu).

Wyrzucenie płynu w ciągu jednej minuty od podania jest wskaźnikiem dla jawnej lub ukrytej postaci dysfunkcji neurogennej; stanowi cenne uzupełnienie rutynowej cystometrii [29].

Badanie urodynamiczne ambulatoryjne (AUM – Ambulatory Urodynamic Monitoring)

Zgodnie z przyjętą definicją pod pojęciem ambulatoryjnego urodynamicznego monitorowania rozumiemy „każdy test czynnościowy dolnych dróg moczowych, wykorzystujący napełnianie pęcherza moczowego w sposób naturalny, wykonywany podczas normalnej aktywności badanego”. Raport z 2002 roku dostarcza informacji o terminologii, metodyce, analizie wyników badania. Zwykle w czasie normalnej, codziennej aktywności pacjenta pojawiają się dolegliwości, które niejednokrotnie nie są wykazane w czasie badania metodą konwencjonalną.

Podczas AUM istnieje większe ryzyko uzyskania sygnałów o gorszej jakości.

Dla pomiarów ciśnienia śródcewkowego i śródbrzusznego zaleca się używanie cewników pomiarowych typu tip-transducer, przed wprowadzeniem do pęcherza i odbytnicy zerowanych względem ciśnienia atmosferycznego.

Wyniki badań w AUM różnią się od wyników uzyskanych podczas badania konwencjonalnego. Najczęściej uzyskiwana pojemność jest niższa a wartości ciśnieniowe, tempa przepływu wyższe, niekontrolowane skurcze wypieracza odnotowywane są częściej niż w badaniu konwencjonalnym. Przypuszcza się, że te ostatnie spowodowane są drażnieniem ściany pęcherza przez cewnik pomiarowy [30,31].

Dysrefleksja autonomiczna

Wykonujący badania urodynamiczne, zwłaszcza u pacjentów neurogennych, muszą się liczyć z możliwością wystąpienia w trakcie badania objawów dysrefleksji autonomicznej. Dysrefleksja autonomiczna jest odpowiedzią układu współczulnego na stymulację ze strony trzewi u chorych po urazie rdzenia kręgowego powyżej Th6 (powyżej ośrodka współczulnego).

Wyzwalają ją takie czynniki, jak: rozdęcie jelit, przepełnienie pęcherza moczowego, manipulacje instrumentalne w drogach moczowych, zapalenie dróg moczowych, kamica pęcherza moczowego, wrastający paznokieć palucha.

Odruchowe pobudzenie układu współczulnego prowadzi do odruchowego skurczu naczyń i wzrostu ciśnienia tętniczego krwi.

W warunkach prawidłowych wzrost ciśnienia tętniczego poprzez zatokę szyjną pobudza nerw błędny, prowadząc do rozszerzenia naczyń i bradykardii. Ale wskutek przerwania ciągłości w rdzeniu kręgowym, sygnał ten nie może dotrzeć poniżej miejsca uszkodzenia, co sprawia, że wzrost ciśnienia utrzymuje się. Rozszerzenie naczyń powyżej miejsca uszkodzenia powoduje zaczerwienienie skóry, wzmożone pocenie się.

Postępowaniem z wyboru jest usunięcie szkodliwych bodźców, podanie dożylnie regityny w dawce 5 mg lub 10 mg nifedipiny podjęzykowo.

Podsumowanie

Znajomość aparatury, podstaw wykonywanych badań, więcej cierpliwości przy przygotowaniu badania zmniejsza liczbę problemów w trakcie wykonywania tego badania.

Znajomość anatomii i patofizjologii dolnych dróg moczowych, podstawowych zasad biomechaniki i fizyki to z kolei mniej problemów z interpretacją wyników.

Analiza prawidłowo wykonanego badania jest prostsza i łatwiejsza.

Dobre badanie urodynamiczne, to takie, które po odczytaniu przez innego doświadczanego lekarza prowadzi do tych samych wniosków.

Obowiązuje przestrzeganie standardów badania takich jak: uzyskiwanie zgody na przeprowadzenie badania, zapewnienie intymności w trakcie badania, przestrzeganie bezpieczeństwa używanej aparatury, zapobieganie zakażeniom, używanie terminologii zgodnej z zaleceniami i z rekomendacjami ICS.

Przechowywanie danych w formie tylko do odczytu umożliwia weryfikację wyników przez innego, niezależnego badacza.

Publikowanie wyników i prowadzenie badań naukowych powinno być przeprowadzane zgodnie z przyjętymi zasadami etycznymi.

Piśmiennictwo / References

- Abrams P, Cardozo L, Fall M et al: *The standardisation of Terminology of Lower Urinary Tract Function: Report from the Standardization Sub-committee of the International Continence Society*. Am J Obstet Gynecol 2002, 187, 116-112.
- Miller JM, Ashton-Miller J, Delancey IO: *Quantification of cough-related urine loss using the paper towel test*. Obstet Gynecol 1998, 91, 705-709.
- Prajsner A, Radziszewski P: *Diagnostyka ambulatoryjna nietrzymania moczu u kobiet: rola jednogodzinnego testu wkładkowego*. Wiad Lek 1998, 5-6, 254-259.
- Summit RL, Sipes DR, Bent AE, Ostergard DR: *Evaluation of pressure transmission ratios in women with genuine stress incontinence and low urethral pressure: a comparative study*. Obstet Gynecol 1994, 83, 984-988.
- Bump RC, Elsner DM, Theofrastous JP et al: *Valsalva leak point pressures in women with genuine stress incontinence: reproducibility, effect of catheter caliber and correlation with other measures of urethral resistance*. Continence Program for Women Research Group. Am J Obstet Gynecol 1995, 173, 551-557.
- Stohrer M, Goepel M, Kondo A et al: *The standardisation of terminology in neurogenic lower urinary tract dysfunction: with suggestions for diagnostic procedures International Continence Society Standardization Committee*. NeuroUrol Urodyn 1999, 18, 139-146.
- Swift SE, Ostergrad DR: *A comparison of stress-leak point pressure and maximal urethral closure pressure in patients with genuine stress incontinence*. Obstet Gynecol J 1995, 85, 839-842.
- Gilliran JP, Lemack GE, Zimmern P: *Reduction of moderate to large cysto-coele during urodynamic evaluation using a vaginal gauze pack: 8 year experience*. BJU Int 2006, 97, 292-295.
- Lose G: *Urethral pressure measurement*. Acta Obstet Gynecol Scand 1997, supp 166, 39-42.
- Bump RC, Coates KW, Cundiff GW et al: *Diagnosing intrinsic sphincteric deficiency: comparing urethral closure pressure, urethral axis, and Valsalva leak pressure*. Am J Obstet Gynecol 1997, 177, 303-308.
- Thind P, Bagi P, Lose G, Mortensen S: *Characterization of pressure changes in lower urinary tract during coughing with special reference to the demands on the pressure recording equipment*. NeuroUrol Urodyn 1994, 13, 219-225.
- Nitti VW, Combs AJ: *Correlation of Valsalva leak point pressure with objective degree of stress urinary incontinence in women*. J Urol 1996, 155, 281-285.
- McGuire EJ, Fitzpatrick CC, Wan J et al: *Clinical assessment of urethral sphincter function*. J Urol 1993, 150, 1452-1454.
- Griffiths D: *The pressure within a collapsed tube, with special reference to urethral pressure*. Phys Med Biol 1985, 30, 951-963.
- Brown M, Wickham JEA: *The urethral pressure profile*. Brit J Urol 1969, 41, 211-217.
- Thind P, Vers E: *Standardization of urethral pressure measurement. Report from the Standardization Sub-Committee of the International Continence Society*. NeuroUrol Urodyn 2002, 21, 258-260.
- Prajsner A, Radziszewski P, Szewczyk W: *Przydatność diagnostyczna profilometrii cewkowej w nietrzymaniu moczu u kobiet*. Urol Pol 1998, 51, 1, 33-44.
- Nitti VW, Combs AJ: *Correlation of Valsalva leak point pressure with objective degree of stress urinary incontinence in women*. J Urol 1996, 155, 281-285.
- McGuire EJ, Cespedes RD, Cross CA I et al: *Videourodynamic studies*. Urol Clin North Am 1996, 23, 309-321.
- Fowler J, Benson JT, Craggs MD et al: *Clinical neurophysiology* In: 2nd International Consultation on Incontinence Paris 2001 Editors: P Abrams Health Publication Ltd 2002, 2nd ed pp 389-424.
- Vodusek DB, Janko M, Lokar J: *Direct and reflex responses in perineal muscles on electrical stimulation*. J NeuroUrol Neurosurg Psychiatry 1983, 46, 67-71.
- Abrams PH, Blaivas JG, Stanton SL, Andersen J: *Sixth report on the standardization of terminology of lower urinary tract function Procedures related to neurophysiological investigations: electromyography, nerve conduction studies, reflex latencies, evoked potentials and sensory testing*. Brit J Urol 1987, 59, 300-304.
- Amarengo G, Ismael SS, Bayle B, Kerdraon J: *Dissociation between electrical and mechanical bulbocavernosus reflexes*. NeuroUrol Urodyn 2003, 22, (7), 676-680.
- Basinski C, Fuller E, Brizendine EJ, Benson JT: *Bladder-anal reflex*. NeuroUrol Urodyn 2003, 22, 683-686.
- Ukamura O, Ushijima S, Honjo H et al: *Neuroselective current perception threshold evaluation of bladder mucosal sensory function*. Eur Urol 2004, 54, 70-76.
- Glahn BE: *Neurogenic bladder diagnosed pharmacologically on the basis of denervation supersensitivity*. Scand J Urol Nephrol 1970, 413-424.
- Geirsson GS, Fall M Lindstrom: *The ice-water test – a simple and valuable supplement to routine cystometry*. Br J Urol 1993, 71, 681-685.
- Geirsson G, Fall M: *The ice-water test in the diagnosis of the detrusor-external sphincter dyssynergia*. Scand J Urol Nephrol 1995, 29, 457-461.
- Ishigooka M, Hashimoto T, Hayami S et al: *Ice water test in patients with overactive bladder due to cerebrovascular accidents and bladder outlet obstruction*. Urol Int 1997, 58, 84-87.
- De La Rosette JJ, Witjes WP, Debruyne FM et al: *Improved reliability of uroflowmetry investigations: results of a portable homebased uroflowmetry study*. Br J Urol 1996, 17, (3), 385-390.
- Van Waalwijk E, Anders K, Khullar V et al: *Standardization of ambulatory urodynamic monitoring: Report of the standardization sub-committee of the International Continence Society*. NeuroUrol Urodyn 2000, 19, 113-125.

Adres do korespondencji / Correspondence

Andrzej Prajsner
 Oddział Kliniczny Urologii ŚUM
 Plac Medyków 1
 41-200 Sosnowiec
 tel. (032) 368 25 11
 aprajsner@dotcom-sc.com.pl

Pierwotna nadczynność przytarczyc jako przyczyna kamicy nerkowej

Primary hiperparathyroidism as a cause of urolithiasis

Krzysztof Tupikowski¹, Grażyna Bednarek-Tupikowska², Romuald Zdrojowy¹

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

²Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej we Wrocławiu

Słowa kluczowe/key words

drogi moczowe ► kamica układu moczowego ► pierwotna nadczynność przytarczyc
urinary tract ► urolithiasis ► primary hiperparathyroidism

Streszczenie

Pierwotna nadczynność przytarczyc występuje stosunkowo często, to jest u około 0,3% populacji. U 70% tych chorych jako zasadniczy objaw występuje uporczywa, nawracająca kamica wapniowa dróg moczowych, mogąca powodować ciężkie uszkodzenie nerek aż do ich niewydolności. Chory z kamicy układu moczowego trafia najczęściej do urologa jako pierwszego lekarza, dlatego temu specjalistce przypada szczególna rola we wczesnym rozpoznaniu choroby. Pierwotna nadczynność przytarczyc nierzadko bywa długo niewykryta, a rozpoznanie stawia się, gdy dochodzi do nieodwracalnych powikłań nerkowych i/lub kostnych. Od właściwego działania urologa mogą zależeć losy chorego. W niniejszym opracowaniu opisano objawy kliniczne, metody diagnostyki i leczenia pierwotnej nadczynności przytarczyc jako możliwej przyczyny ciężkiego uszkodzenia dróg moczowych i nerek.

Summary

Primary hyperparathyroidism (PHP) is a relatively common disease occurring in approximately 0.3% of population. In about 70% of cases persistent and recurrent urolithiasis is a main symptom that may cause severe renal damage, even renal insufficiency. Patients with urinary stone disease are referred in most cases to urologists. This determines their special role in early diagnosis of PHP. In many patients this condition stays often long undiagnosed or is diagnosed when renal and/or skeletal damage already occurred. In this paper authors describe symptoms, diagnostic tools and treatment of PHP as a possible cause of severe urinary tract damage.

Wprowadzenie

Pierwotna nadczynność przytarczyc (PNP) jest jedną z istotnych przyczyn uszkodzenia dróg moczowych i nerek. Szacuje się, iż występuje w około 3-5% wszystkich przypadków kamicy moczowej [1]. Patologiczne zwiększenie wydzielania parathormonu (PTH) przez przytarczycę prowadzi do zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej z hiperkalcemią i hiperkalciurią, zaburzeń metabolizmu kostnego, nefropatii, a przede wszystkim kamicy układu moczowego ze wszystkimi jej konsekwencjami. Choroba ta jest łatwa do rozpoznania, jeśli pamięta się o jej istnieniu, niestety często pozostaje niezdiagnozowana przez wiele lat. W polskim piśmiennictwie urologicznym stosunkowo mało uwagi poświęca się PNP, mimo że jest relatywnie częstą przyczyną kamicy wapniowej, szczególnie nawracającej i odpornej na leczenie. W dostępnych polskojęzycznych podręcznikach urologii choroba ta jest zaledwie wspomniana jako najczęstsza przyczyna hiperkalciurii resorpcyjnej, ale bez dokładniejszego jej opisu [2,3,4]. Jedynie dwa podręczniki urologiczne omawiają szeroko symptomatologię PNP. Obie te pozycje, choć cenne, pochodzą sprzed przynajmniej kilkunastu lat i z jednej strony są trudno dostępne, z drugiej straciły nieco na aktualności [5,6].

Chory z PNP najczęściej zgłasza się do urologa jako do pierwszego lekarza z powodu kamicy układu moczowego i dlatego właśnie

urologowi przypada szczególna rola. Od niego może zależeć wczesne rozpoznanie i skuteczne leczenie. Dlatego celem pracy jest omówienie objawów PNP szczególnie w aspekcie urologicznym. Nakreślone zostaną objawy także z innych układów, których współobecność może nasunąć podejrzenie PNP i przyspieszyć jej rozpoznanie. Przedstawione zostaną też metody diagnostyki i leczenia PNP.

Epidemiologia

PNP jest jedną z częściej występujących endokrynopatii i dotyczy 0,1-0,3% populacji [7,8,9,10]. Występuje dwa razy częściej u kobiet, a szczyt zachorowań przypada między 30. a 50. rokiem życia. Oprócz klinicznie jawnych przypadków zalicza się tu także osoby z tzw. asymptomatyczną hiperkalcemią i hiperkalciurią na tle PNP, u których nie współwystępują jakiegokolwiek objawy kliniczne. W ostatnich latach obserwuje się wzrost częstości rozpoznawania PNP, co można wiązać zapewne z większą czujnością diagnostyczną, a także z częstszym wykrywaniem asymptomatycznej hiperkalcemii i hiperkalciurii. Częstość PNP w Polsce trudno oszacować. Rocznie rozpoznaje się od kilkunastu do trzydziestu nowych zachorowań na 100 000 mieszkańców, co świadczy, że choroba ta u wielu pozostaje prawdopodobnie nierozpoznana [8,9,11,12].

Etiologia

Przyczyną PNP jest najczęściej pojedynczy gruczolak przytarczycy, najczęściej jednej z dolnych przytarczyc (81% przypadków) lub kilku przytarczyc (4%). Rzadko chorobę powoduje rozrost komórek głównych we wszystkich przytarczycach (15%), a wyjątkowo rak przytarczyc (0,5-4%) [8, 13]. PNP częściej występuje u chorych, którzy przebyli w przeszłości radioterapię szyi w związku z innymi schorzeniami [14]. PNP pojawia się także częściej u pacjentów z różnymi nowotworami, a szczególnie u tych z nierdzianistym rakiem tarczycy. U około 7% chorych z PNP współistnieją różne nowotwory [15,16,17,18].

PNP może być składową zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu I (MEN I), współistniejąc z guzem trzustki (gastrinoma, insulinoma), przysadki lub nadnerczy, tarczycy [11,19]. Gruczolak przytarczyc może występować wraz z rakiem rdzeniastym tarczycy i/lub *pheochromocytoma*, tworząc zespół MEN IIb. Rozpoznanie PNP u chorych z zespołami MEN jest szczególnie trudne, gdyż często w obrazie klinicznym dominują objawy innych współistniejących endokrynopatii, które powodują, że objawy PNP mogą pozostać nierozpoznane [7,8,9,10,11,12]. Z tego powodu należy pamiętać o przeprowadzeniu celowanego wywiadu w kierunku kamicy układu moczowego, gdyż wielu tych pacjentów, a także i często członków ich rodzin, na nią cierpi [20].

Obraz kliniczny

Objawy PNP wynikają z nadmiernego wytwarzania PTH. Indukuje on resorpcję wapnia z kości prowadząc do ich odwapnienia i hiperkalcemii, stymuluje syntezę witaminy D₃ w nerkach, co nasila wchłanianie wapnia w jelitach, zwiększając istniejącą hiperkalcemię. Nasila także wchłanianie zwrotne wapnia w nerkach, mimo czego często występującym objawem jest hiperkalcia. PTH zwiększa ponadto diurezę fosforanową, powodując hipofosfatemie.

Przebieg kliniczny PNP jest bardzo różnorodny: od postaci całkowicie asymptomatycznych do ciężkich z uszkodzeniem dróg moczowych i nerek, destrukcją kości, objawami z przewodu pokarmowego, układu krążenia, mózgu. Około połowa przypadków PNP rozpoznawanej w krajach zachodnich wykrywa się u zamożnych osób z bezobjawową hiperkalcemią, sięgającą do 11 mg% [8,9,21]. Zwykle są oni diagnozowani przypadkowo, i chociaż nie mają klasycznych objawów PNP, to niekiedy stwierdza się u nich nadmierną w stosunku do wieku utratę masy kostnej, niewielkie nadciśnienie tętnicze lub dyskretne objawy psychiczne – rozdrażnienie, zmniejszenie sił witalnych i libido [21,22,23,24]. Sporadycznie, częściej u chorych z rakiem przytarczyc, PNP przebiega z bardzo wysoką kalcemią, która wśród burzliwych objawów może powodować przełom hiperkalcemiczny [8,25].

W Polsce PNP rozpoznawana jest zwykle późno, w okresie znacznego zaawansowania choroby, a szczególnie nasilonej destrukcji nerek i/lub kości. Objawy kliniczne PNP dotyczą jednego albo kilku układów jednocześnie: moczowego, kostnego, pokarmowego, mięśniowego, stawowego, sercowo-naczyniowego, centralnego systemu nerwowego i oczu. W 60% przypadków choroba dotyczy tylko jednego układu – najczęściej dróg moczowych i nerek, rzadziej tylko kości, a u 11% występują równocześnie objawy nerkowe i kostne [7,8,9,10,11, 12].

Objawy z układu moczowego

Objawy PNP ze strony nerek i dróg moczowych to moczówka nerkowa, kamica, rzadziej wapnica nerek (nefrokalcynoza) oraz ich powikłania. Hiperkalcemia powoduje czynnościową moczówkę nerkową. Obniża się wrażliwość receptorów cewkowych na działanie endogennego hormonu antydiuretycznego – pojawia się tzw. „nerka hiperkalcemiczna”. Objawia się to upośledzeniem zagęszczania moczu, poliurią z nykturią i polidypsją. Nadmierne wydzielanie PTH z gruczolaka zwykle jest stałe (rzadziej epizodyczne), co powoduje, że hiperkalcemia i nadmierne pragnienie mogą występować stale lub tylko okresowo. U tych chorych hiperkalcemię można wykryć tylko w okresie występowania wielomoczu i polidypsji, co znacznie utrudnia rozpoznanie.

Kamica układu moczowego występuje w ponad 60% przypadków PNP [7,8,9,10,11,12, 26]. Często powoduje uporczywe napady kolki nerkowej, jest obustronna, nawrotowa, często bywa wielokrotnie leczona zabiegowo. Rzadziej występuje kamica odlewowowa. Następstwem kamicy bywa krwiomocz, zakażenia dróg moczowych i nerek, roponercze, niewydolność nerek. Złogi wapnia odkładają się też w zębnie nerkowym, wokół cewek, w ich ścianach, powodując wapnicę, która powoduje niewydolność nerek. Nawracająca, uporczywa kamica jest najczęstszą manifestacją PNP, ale często jej przyczyna nie zostaje właściwie rozpoznana.

W większości przypadków przyczyny wytrącania złogów w nerkach i drogach moczowych nie zostają ostatecznie ustalone. Kamica przez wiele lat trwania stanowi dla chorych dużą uciążliwość pogarszając jakość życia, a w konsekwencji może wieść do roponercza i niekiedy konieczności nefrektomii, a także może powodować niewydolność nerek i na tym etapie rozpoznanie PNP staje się trudne. Wystąpienie mocznicy zmienia profil biochemiczny PNP – dochodzi do retencji fosforanów i obniża się istniejąca hiperkalcemia. W niewydolnych nerkach upośledzona jest hydroksylacja i synteza aktywnej witaminy D₃, czego następstwem jest obniżenie kalcemii. Dochodzi do hipokalcemii i hiperfosfatemii przy podwyższonym stężeniu PTH, przez co na tym etapie choroby trudno stwierdzić, czy niewydolność nerek jest skutkiem czy też przyczyną nadczynności przytarczyc. Znając ciężkie powikłania PNP ze strony dróg moczowych i nerek wydaje się, że wszystkie przypadki nawrotowej kamicy wapniowej powinny być badane pod kątem istnienia PNP jako możliwej przyczyny kamicy.

Objawy kostne

Podejrzenie PNP może nasunąć współwystępowanie obok zaburzeń układu moczowego także objawów kostnych, które niekiedy są jedyną manifestacją choroby przytarczyc. Objawy kostne PNP wynikają z pobudzenia przez nadmiar PTH resorpcji kości. Występuje uogólniony zanik masy kostnej o charakterze osteoporozy. Pojawiają się bóle kostne miejscowe lub uogólnione. Patognomonicznym objawem PNP jest resorpcja podokostnowa, którą najlepiej obserwuje się na zdjęciu RTG, ukazujące krawędzie paliczków dłoni jakby „pogryzione” [7,8,9,10]. W miarę postępu choroby powstają drobne torbiele w kościach dłoni i nadgarstka, duże torbiele w kościach długich, twarzoczaszki, miednicy i żebrach. Sprzyja to złamaniom patologicznym i deformacjom kości. Jeśli dojdzie do wynacznienia krwi

do światła torbieli kostnej, powstają tzw. „guzy brunatne”. Torbiele kostne, guzy brunatne, deformacje kości i złamania patologiczne świadczą o zaawansowaniu PNP i określane bywają jako tzw. zwyrodnienie włóknisto-torbielkowe lub choroba Recklinghausena. W PNP występują też rozlane ogniska osteolityczne w kościach pokrywy czaszki, które radiologicznie dają charakterystyczny obraz „soli i pieprzu” [7,10]. Zmiany kostne w PNP trzeba różnicować głównie z pierwotnymi nowotworami kości lub przerzutami do kości, a także z osteoporozą pierwotną i objawowymi: osteomalacją, dysplazją włóknistą kości, nerwiakowłóknikowatością, chorobą Pageta, wtórną i trzeciorzędową nadczynnością przytarczyc [7,8,9,10]. Skuteczne leczenie operacyjne PNP powoduje stopniowe ustępowanie zmian kostnych. Niektóre torbiele kostne, które nie ulegają uwapnieniu, wymagają usunięcia chirurgicznego. Usunięcie gruczolaka przytarczyc często powoduje niedoczynność przytarczyc pod postacią tężyzki, zwykle w okresie kilku dni, tygodni a nawet miesięcy po zabiegu. Potęgować ją może nasilone odkładanie się związków wapnia w kościach, a szczególnie w obrębie dużych torbieli, co pogłębia istniejącą hipokalcemię. Stan ten jest określany przez niektórych autorów jako „zespół głodnych kości” i wymaga podawania dużych dawek wapnia, witaminy D i magnezu [8,9,12,13].

Objawy z przewodu pokarmowego

Hiperkalcemia wpływa na funkcję receptorów H_2 i cholinergicznych i nasila produkcję gastryny. W przebiegu PNP dochodzi do wzrostu kwaśności soku żołądkowego i rozwoju choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy. Występują bóle w nadbrzuszu, nudności, osłabione łaknienie, wymioty, zaparcia, które ustępują po skutecznym leczeniu choroby. W zespole MEN I nadczynność przytarczyc może współwystępować z zespołem Zollingera-Ellisona, a po usunięciu przytarczyc nie obserwuje się wtedy obniżenia hipergastrynemii i nie ustępuje choroba wrzodowa.

Hiperkalcemia aktywuje też proenzymy trzustkowe sprzyjając kamicy trzustkowej i wystąpieniu zapalenia trzustki. Zwykle u chorych z ostrym zapaleniem trzustki dochodzi do hipokalcemii wskutek wytrącania się mydeł wapniowych. Jeśli u chorego z ostrym zapaleniem trzustki stwierdza się hiperkalcemię, to z dużym prawdopodobieństwem można sądzić, że zapalenie trzustki jest objawem istniejącej PNP. Hiperkalcemia może powodować niedrożność porażenną jelit [7-12].

U chorych z PNP częściej niż w populacji ogólnej pojawia się guz dziąsła, tzw. nadziąsłak (*epulis gigantocellularis*), którego obecność naprowadza na rozpoznanie PNP [11].

Objawy sercowo-naczyniowe

W przebiegu PNP może dochodzić także do zaburzeń w układzie krążenia. Fosforany wapnia odkładające się w ścianie naczyń, a także nefropatia mogą powodować nadciśnienie tętnicze i przerost lewej komory. W mięśniu sercowym i zastawkach serca dochodzi do zwapnień. Hiperkalcemia może powodować bradykardię i konieczność wszczęcia rozrusznika serca. W badaniu EKG obserwuje się skrócenie odstępu QT. Hiperkalcemia zwiększa siłę skurczu serca, a po wyleczeniu PNP szczególnie u osób starszych, może niekiedy ujawnić się niewydolność krążenia [23,24].

Objawy mózgowie

W PNP mogą występować też objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, jak bóle głowy, gorsza sprawność psychiczna, stany depresyjne, zaburzenia orientacji, a w skrajnych przypadkach zaburzenia świadomości aż do śpiączki hiperkalcemicznej. Sporadycznie opisywano też ostre psychozy i bulimię [21, 27].

Objawy nerwowo-mięśniowe

PNP może powodować zaburzenia nerwowo-mięśniowe – astenię, nużliwość, zaniki mięśni i „kaczkowaty chód”. Mogą wystąpić bóle stawów (pseudodna), świąd skóry. Złogi fosforanów wapnia odkładają się w tkankach oka: rogówce, spojówce, (keratopatia wstążkowa), a także powodują pseudozaćmę [7,8,9,10].

Diagnostyka laboratoryjna

Objawy kliniczne PNP są różnorodne i niespecyficzne, dlatego kluczowe dla rozpoznania jest stwierdzenie hiperkalcemii, podwyższonego stężenia PTH i hipofosfatemii. Z tego też powodu pacjenci z kamicą układu moczowego powinni zostać poddani ocenie biochemiczno-endokrynologicznej. Wskazane jest oznaczenie podstawowych parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej, jak stężenie tych elektrolitów we krwi i w moczu oraz stężenie PTH. Wartość tych badań jest kwestionowana u osób z kamicą stwierdzoną po raz pierwszy. Parametry te powinny zostać jednak oznaczone u wszystkich osób z kamicą nawrotową, u dzieci oraz u osób z pierwszorazową kamicą i dodatkowymi czynnikami ryzyka. Należą do nich choroby towarzyszące, np. osteoporoza, niewydolność nerek, złamania patologiczne, pojedyncza nerka lub wady anatomiczne układu moczowego, jak również dodatni wywiad rodzinny pod względem kamicy układu moczowego i/lub PNP lub innych endokrynopatii [28]. Czujność wzbudzić powinny także opisane powyżej, towarzyszące kamicy układu moczowego objawy z innych układów, które mogą się manifestować w hiperkalcemii.

U części chorych zaburzenia w gospodarce wapniowo-fosforanowej występują tylko epizodycznie w okresach poliurii i polidypsji. Zwykle współistnieje hiperkalciuria – dobowe wydalanie wapnia z moczem powyżej 250 mg u kobiet i powyżej 300 mg u mężczyzn. Rzadziej występuje hiperfosfaturia, która zależy od diety i funkcji nerek. W przypadku dołączenia się niewydolności nerek typowy biochemiczny obraz PNP zmienia się; z powodu retencji fosforanów może nie być hipofosfatemii i wskutek defektu hydroksylacji witaminy D ustępuje hiperkalciuria [7,8,9,10,11,12]. Stwierdzenie hipofosfatemii pozwala odróżnić PNP od innych, stanów, jak np. nowotworów, powodujących hiperkalcemię przy prawidłowej lub podwyższonej fosfatemii. Wyjątek stanowią nowotwory wydzielające PTH-podobny peptyd, który powoduje zmiany biochemiczne zbliżone do występujących w PNP. W przypadku zaawansowanych zmian kostnych w PNP stwierdza się podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej (hiperfosfataza) w surowicy, szczególnie frakcji kostnej.

Niekiedy jednym z pierwszych objawów PNP może być ostre zapalenie trzustki. Podejrzenie, iż PNP jest jego przyczyną powinny nasunąć „nietypowe” wyniki badań laboratoryjnych. Zwykle w czasie epizodu ostrego zapalenia trzustki występuje normo- lub hipokalcemia wskutek deponowania mydeł wapniowych, podczas gdy w PNP hiperkalcemia i/lub hipofosfatemia.

Ponieważ hiperkalcemia i podwyższone stężenie PTH mogą u niektórych chorych z PNP występować tylko okresowo, u pacjentów podejrzanych o PNP diagnostyka biochemiczna powinna mieć miejsce w okresach pojawiania się poliurii i polidypsji. W tych przypadkach można też wykonać testy prowokacyjne, np. test Adamsa. Polega on na ujawnieniu hiperkalcemii i hipofosfatemii podczas stosowania hydrochlorotiazynu, który zmniejsza kalciurię a także wodorotlenku glinu, który hamuje wchłanianie fosforanów [8]. Hydrochlorotiazyd stosuje się dwa dni w dawce 2 x 25 mg/d, potem siedem dni – 2 x 50 mg/d. U zdrowych lek nie wpływa na kalcemię, natomiast przy PNP ujawnia hiperkalcemię. Wodorotlenek glinu (Alusal) podawany doustnie siedem dni w dawce 3 x 2-3 g/d u zdrowych nie wpływa na stężenie fosforanów, u chorych z PNP wywołuje hipofosfatemię. W diagnostyce różnicowej PNP rzadko wykonuje się próbę Denta (hydrokortyzonową) i dożylnego obciążenia wapniem [9,11,12]. Opiera się ona na hamowaniu przez glukokortykosteroidy wchłaniania wapnia w przewodzie pokarmowym. Po upływie od siedmiu do dziesięciu dni podawania po 120 mg/d hydrokortyzonu w przypadkach PNP stężenie wapnia w surowicy nie zmienia się, a w innych stanach przebiegających z hiperkalcemią, obniży się.

Podejrzenie PNP u chorego z kamicą nerkową może nasunąć także analiza składu biochemicznego uzyskanych od pacjenta złogów. Najczęściej kamienie zbudowane są prawie wyłącznie z hydroksyapatytu, z niewielką tylko domieszką innych minerałów. Tego typu złogi występują jednak także częściej w kwasicy cewkowej [28,29].

Różnicowanie hiperkalcemii

Stwierdzenie hiperkalcemii wymaga różnicowania jej przyczyn między PNP a innymi schorzeniami takimi jak: przerzuty nowotworowe do kości (rak płuca, piersi, tarczycy, nerki, jajnika, prostaty), pierwotne nowotwory kości, szpiczak mnogi, chłoniak, nowotwory wytwarzające ektopowo PTH lub peptydy PTH-podobne (rak płuca, nerki, jajnika, trzustki, wątroby, jelita grubego). Rzadko przyczyną hiperkalcemii jest sarkoidoza, gruźlica, nadczynność tarczycy i niedoczynność kory nadnerczy, a także zatrucie witaminą D₃ i A, leczenie tiazydami, solami litu i zespół mleczno-alkaliczny [9,11,12].

Diagnostyka obrazowa

Jedynie w 10% przypadków gruczolak przytarczyc jest wyczuwalny palpacyjnie na szyi [11]. Rak przytarczyc częściej daje się stwierdzić klinicznie ze względu na znaczne osiągnięte rozmiary [7,8,16,18,25,30]. Badanie USG szyi może uwidocznić guzy przytarczyc, szczególnie gdy mają większe rozmiary. U części chorych pomocne jest badanie tomograficzne i/lub rezonans magnetyczny szyi i śródpiersia. Specyficznym badaniem jest scyntygrafia przytarczyc (Tc^{99m}MIBI), która ujawnia miejsca wzmożonego wychwytu znacznika w obrębie gruczolaka lub raka przytarczyc. W przypadkach niejednoznacznych przydatne jest oznaczanie stężeń PTH we krwi pobranej przez cewnikowanie żył ze spływu przytarczyc i badanie gradientu stężeń PTH we krwi pobranej na różnych poziomach. Szczególne trudności obrazowania występują w przypadkach nietypowego położenia przytarczyc lub większej ich liczby (położenie okołoprzetykowe,

śródpiersiowe, wewnątrzgrasicze, śródtarczycowe, przy tętnicy szyjnej lub wysoko na szyi) [13,31].

Dla rozpoznania PNP i oceny zaawansowania choroby wykonuje się badania RTG dłoni, obojczyków (resorpcja podokostnowa), bolesnych części kości długich, miednicy (ogniska osteolizy, torbiele kostne) oraz badania RTG i USG układu moczowego [13,28,31].

Leczenie operacyjne

Jedyną definitywną leczenie PNP to operacyjne usunięcie źródła nadmiaru PTH poprzez wycięcie przytarczycy z gruczolakiem. W przypadku hiperplazji usuwa się trzy i ¾ czwartej przytarczycy albo wszystkie przytarczycy i wszczepia się część przytarczycy w okolicę przedramienia [9,11,13,31,32]. W raku przytarczyc usuwa się guz z węzłem w jednym bloku tkankowym i układ chłonny szyi po tej stronie (zabieg Jawdyńskiego-Crille'a).

W przypadku wznowy czy przerzutów raka przytarczyc operacja jest leczeniem z wyboru [25,27,30]. U chorych z utajoną PNP, którzy nie mają objawów klinicznych, zaleca się obserwację, a wskazaniem do paratyreoidektomii jest hiperkalcemia ponad 3 mmol/l przy hiperkalciurii ponad 400 mg/24 h, densytometrycznie stwierdzone zmniejszenie gęstości kości w poniżej dwóch odchyleń standardowych (SD) w porównaniu ze zdrowymi równo-latkami, a także przebyte zapalenie trzustki czy występujące zaburzenia nerwowo-mięśniowe. Ze względu na zagrożenie osteoporozą i chorobami układu krążenia część badaczy zaleca leczenie operacyjne u wszystkich pacjentów z PNP, także tych z postacią asymptomatyczną [28,33]. Niekiedy chorzy są wielokrotnie operowani z powodu nietypowego położenia przytarczyc lub większej ich liczby. Podkreśla się tu doświadczenie chirurga, który powinien dokonać obustronnej eksploracji szyi i zidentyfikować każdą przytarczycę [13,32,34]. Wystąpienie hipokalcemii po zabiegu świadczy o jego skuteczności. Jest ona najbardziej nasiloną u osób z dużą destrukcją kości, gdyż niedoczynności przytarczyc towarzyszy nasilone deponowanie soli wapnia w kościach – tzw. zespół „głodnych kości” [13]. Z tego powodu pacjenci wymagają po operacji dużej suplementacji wapnia i witaminy D₃.

U od 2% do 5% chorych po zabiegu utrzymuje się hiperkalcemia świadcząc o nieskuteczności operacji, co wymaga dalszej diagnostyki i leczenia [13,31,34].

Kamica nerkowa w PNP wymaga typowego leczenia urologicznego. Ustąpienie hiperkalciurii po zabiegu zwykle zapobiega tworzeniu nowych konkrementów w drogach moczowych i nerkach, jednak u około 30% chorych kamica nawraca [26].

Paratyreoidektomia zwalcza chorobę wrzodową, z wyjątkiem chorych z MEN I, gdy współistnieje gruczolak trzustki (gastrinoma), który wymaga usunięcia [10]. Ustępują też zaburzenia psychiczne [21,31]. Zmniejsza się nadciśnienie tętnicze, które po wielu latach jest zwykle utrwalone [23,24], ustępuje bradykardia.

Leczenie zachowawcze

Leczenie zachowawcze jest stosowane jako przygotowanie do zabiegu i wyjątkowo przewlekłe u pacjentów, u których z różnych względów operacja jest przeciwwskazana lub nieskuteczna. Konieczna jest stale zwiększona podaż płynów, dieta ubogowapniowa, bogatofosforanowa i bogatosodowa. Można

stosować doustnie fosforany – 1-2 g/d, sole kwasu fitynowego – 3-5 g/d. Fosforany hamują syntezę witaminy D₃ i wchłanianie wapnia w przewodzie pokarmowym. Konieczne jest monitorowanie czynności nerek, kalcemii i fosfatemii (do 1,66 mmol/l, tj. 5 mg%), aby nie dopuścić do zwapnień w tkankach miękkich. Odwodnienie u chorych z PNP wskutek wymiotów, biegunki, gorączki grozi przełomem hiperkalcemicznym [7,8,9,10,11,12]. Hiperkalcemię obniża się skutecznie furosemidem, który działa kalciuretycznie, a doraźnie także glikokortykosteroidami. Dla hamowania resorpcji wapnia z kości podaje się bifosfoniany, rzadziej kalcytoninę.

Podsumowanie

Przedstawione „maski kliniczne”, pod którymi może przebiegać PNP oraz brak specyficznych objawów dla PNP powodują, że choroba może być rozpoznana przez różnych specjalistów. Ponieważ najczęściej występują objawy ze strony układu moczowego, chory najpierw może zgłosić się do urologa i od niego może zależeć właściwe rozpoznanie. Jeśli u chorego z kamicą nerkową na tle PNP dominują objawy ze strony innych narządów, to diagnostyka przyczyn kamicy może odsunąć się na dalszy plan i PNP może nie zostać rozpoznana. Powody nierozpoznania lub zbyt późnego rozpoznawania PNP tkwią także w tym, że oznaczenia stężenia wapnia i fosforanów nie są rutynowo wykonywane w Polsce ani przez lekarzy rodzinnych ani przez specjalistów. Chorzy z PNP trafiają do lekarzy różnych specjalności, nie tylko urologa lub nefrologa, ale także do ortopedy i reumatologa z powodu dolegliwości kostnych. Rzadziej do gastrologa z powodu uporczywej choroby wrzodowej lub zapalenia trzustki, a także do kardiologa z powodu nadciśnienia tętniczego lub bradykardii. Chory z PNP może zgłosić się najpierw do psychiatry lub neurologa, gdy pojawiają się objawy nerwowo-mięśniowe lub zaburzenia psychiczne, może też trafić do okulisty z powodu dolegliwości związanych z odkładaniem się złogów soli wapnia w tkankach oka, a szczególnie jako chory z podejrzeniem zaćmy. Może też zgłosić się do stomatologa lub chirurga szczękowego z guzem dziąsła. Zdarza się, że istniejący guz przytarczycy jest traktowany jako guz tarczycy. Lekarze wielu specjalności mogą zatem spotkać się z chorymi z PNP i powziąć właściwe działania do jej rozpoznania. Szczególna rola przypada urologom, gdyż wśród wielu objawów PNP kamica nerkowa jest najczęstszym. Nierozpoznana może prowadzić do niewydolności nerek i ciężkiego inwalidztwa, podczas gdy wczesne rozpoznanie PNP i skuteczne jej leczenie zwykle umożliwia wyleczenie i zahamowanie destrukcji układu moczowego. Wiedząc, że u 60% chorych z PNP kamica moczowa występuje jako jedyny objaw, ukazuje się, jak ważną rolę ma właśnie urolog, który może być tym lekarzem, który pierwszy wysunie podejrzenie PNP i od niego może zależeć wczesne rozpoznanie PNP i dalsze losy chorego.

Piśmiennictwo / References

- Pearle MS, Lotan Y: Urinary Lithiasis: Etiology, Epidemiology, and Pathogenesis; w: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (ed): Campbell-Walsh Urology. Philadelphia, Saunders, 2007, vol 2, pp 1363-1392.
- Koźmińska EM: Kamica moczowa; w: Borkowski A (red.): Urologia. Podręcznik dla studentów medycyny, Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2006, str 193-217.
- Macfarlane MT: Kamica układu moczowego; w: Kzoń M (red. pol.): Urologia. Seria lekarza praktyka, Wrocław, Urban & Partner 1997, str 130-137.
- Siroky MB, Oates RD, Babayan RK: Kamica moczowa i endourologia; w: Bar K (red pol): Podręcznik urologii. Diagnostyka i leczenie, Lublin, Wydawnictwo Czelej 2006, str 247-263.
- Kokot F: Wybrane działy endokrynologii dla urologów; w: Zieliński J, Leńko J (red.): Urologia, Warszawa, PZWL 1993, t 2, str 581-587.
- Orłowski Z: Etiologia kamicy moczowej; w: Leńko J. (red.) Kamica Moczowa, Warszawa, PZWL, 1976, str 32-66.
- Porat A, Sherwood LM: Disorders of mineral homeostasis and bone; in: Kohler PO (red.): Clinical Endocrinology, A Wiley Medical Publication, John Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 1986, pp 377-399.
- Potts JT Jr: Metabolizm kości: hormony regulujące stężenie wapnia. Choroby przytarczyc i inne zaburzenia przebiegające z hiper- lub hipokalcemią; w: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (red.): Interna Harrisona. Lublin, Wydawnictwo Czelej 2006, wyd 14, t 3, str 3720-3751.
- Lewiński A: Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej ze szczególnym uwzględnieniem patologii przytarczyc; w: Pawlikowski M (red.): Zarys endokrynologii klinicznej, Warszawa, PZWL, 1996, str 104-133.
- Netter FH, Kolb FO, Roth SI: Parathyroid disorders and metabolic bone disease; w: The Ciba Collection of Medical Illustrations. Endocrine System and selected metabolic diseases. New York, Ciba Pharmaceutical Company, 1981, vol 4, pp 177-187.
- Hartwig W: Choroby przytarczyc; w: Hartwig W. (red): Endokrynologia kliniczna, PZWL, Warszawa 1984, t 1, str 431-496.
- Burch W (red): Endokrynologia. Urban & Partner, Wrocław 1996, str 222.
- Tołłoczko T: Podstawy chirurgii endokrynologicznej. PZWL, Warszawa, 1978, str 131-149.
- Miller RW: Delayed effects of external radiation exposure: a brief history. Radiat Res 1995, 144, 160-169.
- Nutahara K, Higashihara E: Association of malignant neoplasms of other organs in patients with primary hyperparathyroidism. Nippon Rinsho 1995, 53, 953 – 957.
- Bednarek-Tupikowska G, Tołłoczko T, Tupikowski W et al: Coexistence of parathyroid carcinoma and non-medullary carcinoma of the thyroid: a case study. Med Sci Monit 2001, 7, 448-456.
- Fedorak IJ, Salti G, Fulton N et al: Increased incidence of thyroid cancer in patients with primary hyperparathyroidism: a continuing dilemma. Am Surg 1994, 60, 427- 431.
- Bednarek-Tupikowska G, Dunajska K, Milewicz A: Cechy charakterystyczne pierwotnej nadczynności przytarczyc spowodowanej rakiem przytarczyc – na podstawie dwóch przypadków. Przegl Lek 2000, 57, 356 – 357.
- Bednarek-Tupikowska G, Sidorowicz A, Bohdanowicz-Pawlak A: Zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu I (MEN I) – opis dwóch przypadków. Endokrynol Pol 1998, 48, 131-139.
- Christopoulos C, Antoniou N, Thempeioti A et al: Familial multiple endocrine neoplasia type I: the urologist is first on the scene. BJU International 2005, 96, 884-887.
- Okamoto T, Gerstein HC, Obara T: Psychiatric symptoms, bone density and non-specific symptoms in patients with mild hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism: a systematic overview of the literature. Endocr J 1997, 44, 367-374.
- Bednarek-Tupikowska G, Dunajska K, Bohdanowicz-Pawlak A: Trudności w diagnostyce i terapii pierwotnej nadczynności przytarczyc. Terapia 2001, 2, 25-29.
- Stefenelli T, Abela C, Frank H et al: Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. J Clin Endocrinol Metab 1997, 82, 106-112.

24. Piovesan A, Molineri N, Casasso F et al: *Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy.* Clin Endocrinol (Oxf) 1999, 50, 321-328.
25. Schantz A, Castelman B: *Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases.* Cancer 1973, 31, 600-605.
26. Mollerup CL, Lindewald H: *Renal stones and primary hyperparathyroidism: natural history of renal stone disease after successful parathyroidectomy.* World J Surg 1999, 23, 173-175.
27. Ozawa Y, Koyano H, Akama T: *Complete recovery from intractable bulimia nervosa by the surgical cure of primary hyperparathyroidism.* Int J Eat Disord 1999, 26, 107-110.
28. Pietrow PK, Preminger GM: *Evaluation and medical management of urinary lithiasis*, in Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (ed): *Campbell-Walsh Urology.* Philadelphia, Saunders, 2007, vol 2, pp 1393-1430.
29. Pak CYC, Poindexter JR, Adams-Huet B, Pearle MS: *Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities.* Am J Med 2003, 115, 26-32.
30. Sandelin K, Auer G, Bondeson L et al: *Prognostic factors in parathyroid cancer: a review of 95 cases.* World J Surg 1992, 16, 724-731.
31. Delbridge LW, Younes NA, Guinea AI et al: *Surgery for primary hyperparathyroidism 1962-1996: indications and outcomes.* Med J Aust 1998, 168, 153-156.
32. Shen W, Duren M, Morita E et al: *Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism.* Arch Surg 1996, 131, 861-867.
33. Silverberg SJ, Bilezikian JP, Bone HG et al: *Therapeutic controversies in primary hyperparathyroidism.* J Clin Endocrinol Metab 1999, 84, 2275-2285.
34. Mariette C, Pellissier L, Combemale F et al: *Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism.* Langenbecks Arch Surg 1998, 383, 174-179.

Adres do korespondencji / Correspondence

Krzysztof Tupikowski
Klinika Urologii
ul. Borowska 213
50-556 Wrocław
tel. (071) 733 10 10/09
tupik@epf.pl

Chemoprewencja raka stercza – nowe perspektywy?

Chemoprevention of prostate cancer – new perspectives?

Zbigniew Jabłonowski

I Klinika Urologii Katedry Urologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Słowa kluczowe/key words

stercz ▶ rak stercza ▶ chemoprewencja ▶ finasteryd ▶ badanie PCPT
 prostate ▶ prostate cancer ▶ chemoprevention ▶ finasteride ▶ PCPT study

Streszczenie

W Polsce systematycznie wzrasta liczba nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego, osiągając liczbę 7095 w 2005 roku. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych przybywa co roku około 200 000 chorych na raka stercza, spośród których około 90% zostanie poddanych leczeniu. Badanie PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) było pierwszą prospektywną, randomizowaną, kontrolowaną placebo próbą kliniczną, oceniającą możliwości chemoprewencji raka stercza. Jednakże wstępne wyniki badania wskazywały na częstsze występowanie raka stercza o wyższym stopniu złośliwości (high-grade) u mężczyzn zażywających finasteryd. Nowe analizy dotyczące badania PCPT wykazują jednak, że finasteryd nie powoduje zwiększenia liczby nowotworów stercza typu high-grade. Ostatnie opracowania pochodzące z roku 2008 dowodzą, że finasteryd podawany doustnie przez 7 lat zmniejsza częstość występowania raka stercza o około 30%, nie powodując wzrostu zapadalności na raka o wyższym stopniu złośliwości. Przyczyną innej interpretacji badań, podanej w roku 2003, okazały się przede wszystkim niewielkie różnice czułości biopsji w obu badanych grupach. Wydaje się, że wyniki PCPT mogą stanowić podstawę do dalszych badań na temat chemoprewencji raka stercza.

Summary

In Poland the amount of newly diagnosed prostate cancers increases systematically with the number of 7095 cases in 2005. It is estimated that 200 000 men are diagnosed with prostate cancer in the USA annually and about 90% of them receive treatment for it. The Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) was the first prospective, randomized, placebo-controlled clinical trial of prostate cancer chemoprevention. Initial results of the study showed a greater proportion and number of histologically high-grade carcinomas. A new analysis from the Prostate Cancer Prevention Trial shows that finasteride does not increase the risk for high-grade prostate cancer. The latest data from 2008 demonstrate that chemopreventive treatment with finasteride for 7 years decreases the incidence of prostate cancer by an estimated 30%, without increasing the incidence of high-grade tumours. The new analysis shows how small differences in biopsy sensitivity between the study arms could result in the apparent finasteride-associated increase in high-grades on biopsy that was reported in 2003. The findings of the PCPT seem to provide the foundation for the further studies on chemoprevention of prostate cancer.

Chemoprewencja to stosowanie farmakologicznych lub naturalnych czynników w celu zahamowania lub odwrócenia procesu kancerogenezy. Koncepcja ta została sformułowana ponad trzydzieści lat temu. Od tej pory opisano wiele związków, które wykazują zdolność hamowania wczesnych etapów kancerogenezy w modelach doświadczalnych [1].

Chemoprewencja powinna poprzedzać proces kancerogenezy lub ingerować na etapie promocji. W stosunku do ludzi etapem promocji możemy określić przestrzeń czasową od ekspozycji na czynnik kancerogeny aż do zdiagnozowania postaci nowotworu. Okres ten trwa przeciętnie dwadzieścia lat. Z tego względu chemoprewencja może dotyczyć zarówno ogółu społeczeństwa, jak i grup zwiększonego ryzyka [2].

Rak stercza to najczęściej wykrywany w krajach Europy zachodniej i USA nowotwór złośliwy u mężczyzn. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych przybywa co roku około 200 000 nowych chorych na raka stercza, spośród których aż 90% zostanie poddanych leczeniu [3]. Jeden na siedmiu mężczyzn

w tym kraju będzie miał wykrytego raka stercza w czasie swojego życia [4]. W Polsce systematycznie wzrasta liczba nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego, osiągając liczbę 7095 w 2005 roku [5]. Liczby chorych leczonych radykalnie z powodu raka stercza w Polsce również stopniowo zwiększają się [6]. Zagadnienia diagnostyki i leczenia tej choroby stanowią niezwykle istotny problem dla instytucji zajmujących się ochroną zdrowia. Ocena skuteczności badań przesiewowych jest niejednoznaczna, a ich wpływ na zmniejszenie się śmiertelności związanej z rakiem stercza – niepotwierdzony. Stałe wzrastają natomiast ludzkie i ekonomiczne koszty leczenia tego nowotworu. Coraz częściej więc zwraca się uwagę na potencjalne przynajmniej możliwości zapobiegania temu schorzeniu. Perspektywa zmniejszenia zachorowalności na raka stercza na skutek stosowania określonych środków farmakologicznych wydaje się bardziej obiecująca niż efekty osiągnięte w wyniku stosowania coraz agresywniejszego screeningu i wynikającego z niego leczenia [7].

Różnice geograficzne rozpowszechnienia raka stercza oraz zwiększająca się zapadalność na ten nowotwór wśród imigrantów przybywających do krajów o dużej liczbie zachorowań pozwala przypuszczać, że szeroko rozumiany styl życia odgrywa rolę w zachorowalności na raka gruczołu krokowego [7,8]. Terminem „styl życia” określić można całość zachowań obejmujących nawyki żywieniowe, aktywność fizyczną, nawyk palenia tytoniu i wiele innych czynników środowiskowych. Uważa się, że zmiana diety, do której dochodzi u przybyszów z krajów azjatyckich emigrujących do USA i Europy Zachodniej, może odpowiadać za wzrost liczby zachorowań na raka stercza w tej populacji [7,8]. Spośród składników diety zwrócono uwagę na zawartość kwasów tłuszczowych i błonnika oraz soi w pożywieniu [7,8]. Uważa się, że zwiększona konsumpcja nasyconych kwasów tłuszczowych przy zmniejszonym spożyciu błonnika może powodować długotrwałą stymulację organizmu androgenami i przyczynić się do zwiększenia ryzyka wystąpienia raka stercza [7]. Fitoestrogeny zawarte w soi mają również odgrywać rolę ograniczającą rozpowszechnienie raka tego narządu [7]. Niektórzy autorzy dowodzą skuteczności stosowania genisteiny, głównego fitoestrogenu sojowego, który swoje prewencyjne działanie wywierać ma poprzez hamowanie kinazy tyrozynowej i wywieranie efektu antyestrogenowego. Skuteczność tego rodzaju preparatów testowana jest dotychczas jedynie na zwierzętach [8].

Spośród innych substancji o potencjalnie chemoprewencyjnym działaniu w odniesieniu do raka stercza wymienia się selen, witaminy E i D, karotenoidy, niesterydowe leki przeciwzapalne, statyny oraz przede wszystkim inhibitory 5 α -reduktazy [7,9].

Pewne nadzieje wiąże się z wynikami badania SELECT (Selenium and Vitamin E Comparison Trial), które rozpoczęło się w roku 2001 i ma być prowadzone przez co najmniej dwanaście lat, obejmując 32 000 mężczyzn, ale jego wstępne nawet wyniki nie są jeszcze znane [7].

Inhibitory 5 α -reduktazy powodują obniżenie stężenia dihydrotestosteronu i nieco podnoszą poziom testosteronu w obrębie gruczołu krokowego [7,10]. Pierwszy z nich, finasteryd, powoduje selektywne hamowanie 5 α -reduktazy typu 2, natomiast dutasteryd jest inhibitorem obu typów 1 i 2 tego enzymu. Oba leki zarejestrowane zostały w leczeniu łagodnego rozrostu stercza, z oboma też wiąże się nadzieje w odniesieniu do chemoprewencji raka gruczołu krokowego [10,11,12]. Dutasteryd pozostaje przedmiotem badań klinicznych, spośród których najlepiej znanym jest badanie REDUCE (Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events), którego wyniki poznamy w następnych latach [13,14].

Najlepiej udokumentowanym badaniem, zajmującym się oceną wpływu farmaceutyku na zapobieganie powstawania raka gruczołu krokowego, jest Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT). Badanie to było pierwszą prospektywną, randomizowaną, kontrolowaną placebo próbą kliniczną oceniającą możliwości chemoprewencji raka stercza [15]. Testowaną substancją był finasteryd, selektywny inhibitor 5 α -reduktazy typu 2. Badanie PCPT prowadzone było w Stanach Zjednoczonych przez Southwest Oncology Group (SWOG) i obejmowało 18 882 mężczyzn otrzymujących placebo (N=9459) lub finasteryd w codziennej dawce 5 mg (N=9423) przez siedem lat. Do badania włączani byli mężczyźni powyżej 55. roku życia, u których wartości PSA nie przekraczały 3 ng/ml i nie stwierdzano odchyłań w badaniu per rectum (DRE – digital rectal exami-

nation). W czasie trwania badania u chorych przeprowadzono biopsje stercza. Wskazanie do biopsji stanowiło podwyższenie PSA albo wystąpienie nieprawidłowości w badaniu per rectum. Podwyższone PSA rozumiane było jako wartość przekraczająca 4 ng/ml w grupie otrzymującej placebo, albo też odpowiednia dla niej niższa wartość u mężczyzn zażywających finasteryd. Liczba biopsji wykonywanych corocznie w czasie trwania badania nie różniła się statystycznie znamienne w obu grupach. Niezwykle ważną cechą badania PCPT stanowiła konieczność wykonania biopsji stercza u wszystkich jego uczestników z prawidłowym wynikiem badania DRE i niepodwyższonym poziomem PSA na zakończenie okresu obserwacji [15]. Niezależny Komitet Monitorowania Bezpieczeństwa i Wyników Badań (Data and Safety Monitoring Committee) zalecił wcześniejsze niż planowano zakończenie badania, stwierdzając spełnienie jego celów: dowiedziono, że finasteryd zmniejsza ryzyko wystąpienia raka stercza o 25%. Jednakże dostępne wyniki wskazywały jednocześnie na częstsze występowanie raka stercza u wyższym stopniu złośliwości (high-grade) u mężczyzn zażywających finasteryd [16]. Rak typu high-grade definiowany był jako osiągający ≥ 7 punktów w skali Gleasona. Ten rodzaj nowotworu wykryty został u niewielkiej grupy badanych, jednak potencjalne ryzyko wystąpienia choroby o bardziej agresywnym przebiegu doprowadziło do zaniechania stosowania finasterydu w zapobieganiu raka gruczołu krokowego.

Wyniki będące podstawą powyższych wniosków uzyskane zostały na podstawie oceny danych zebranych do dnia 19 marca 2003 roku. Dalsze dane gromadzone były jednak aż do czasu zaplanowanego „odśledzenia” badania, które nastąpiło w dniu 23 czerwca 2003 roku. Pozwoliło to na uzyskanie informacji o kolejnych 838 mężczyznach. Następne opracowania, które powstały w bieżącym roku po kompleksowej ocenie zgromadzonych danych uzyskanych łącznie na podstawie siedmioletnich obserwacji 10 182 osób, które ukończyły badanie wskazują na niezwykle istotność jego rezultatów [4].

Dwie kluczowe wątpliwości pojawiające się po wstępnym opracowaniu wyników brzmiały następująco: 1. Czy nowotwory, których ryzyko wystąpienia jest zmniejszone przez finasteryd mają znaczenie kliniczne? 2. Czy rzeczywiście stosowanie finasterydu sprzyja rozwijaniu się nowotworu o wyższym stopniu złośliwości?

W celu wyjaśnienia tych zagadnień dokonano w ostatnim roku ponownej oceny histopatologicznej preparatów biopsyjnych uzyskanych od uczestników badania. Oceniono również i porównano z preparatami biopsyjnymi materiały tkankowe uzyskane z prostatektomii radykalnych, wykonanych u tych uczestników badania, u których wykryto nowotwór gruczołu krokowego. Próbkę podzielono na trzy grupy według punktacji Gleasona: Gleasona ≤ 6 , Gleasona =7, Gleasona ≥ 8 pkt. Przyporządkowano również nowotwory do grupy „istotnej” lub „nieistotnej”, klinicznie stosując dwie definicje te same istotności. Według pierwszej z tych definicji nowotworem „nieistotnym” klinicznie był rak stercza, nieprzekraczający stopnia T1c, przy gęstości PSA (PSA density) $< 0,15$ ng/ml i punktacji Gleasona ≤ 6 . Druga definicja określała nowotwór „nieistotny” klinicznie jako wykryty w mniej niż trzech skrawkach biopsyjnych i zajmujący do 50% objętości lub mniej niż 3 mm jakiegokolwiek skrawka [17].

Stosując kryteria pierwszej definicji oceniono, że 27,7% preparatów uzyskanych od mężczyzn zażywających placebo

oraz 19,9% preparatów z grupy przyjmującej finasteryd należy zakwalifikować do raków nieistotnych klinicznie. Według kryteriów drugiej definicji nieistotnymi klinicznie okazało się 30,5% raków wykrytych u mężczyzn, którym podawano placebo, i 21,4% raków stwierdzonych u chorych leczonych finasterydem [17,18]. Dane te są porównywalne do większości serii uzyskanych po prostatektomii (u chorych niebędących uczestnikami badania PCPT) i przeczą zarzutom o większym odsetku nieistotnych klinicznie nowotworów, które miałyby być wykrywane u chorych leczonych finasterydem.

Dodatkowo autorzy przytaczanego opracowania ocenili częstość występowania raka w skrawkach biopsyjnych w odniesieniu do odpowiednich poziomów PSA. Ponieważ każdy uczestnik badania miał w czasie jego trwania wykonaną biopsję stercza, aż 48,4% mężczyzn, u których wykryto obecność raka, nie miało stwierdzanych nieprawidłowości w badaniu per rectum ani wartości PSA przekraczających 4 ng/ml. Częstość wykrywania nowotworów istotnych klinicznie wzrastała w wyższych przedziałach wartości PSA, ale nawet u chorych z PSA <1 ng/ml aż u 15,6% pacjentów wykryto raka osiągającego ≥ 7 punktów w skali Gleasona. Odsetek raków nieistotnych klinicznie oceniony w poszczególnych przedziałach PSA wynosił: 51,7% (PSA, 0-1 ng/ml), 33,7% (PSA, 1,1-2,5 ng/ml), 17,8% (PSA, 2,6-4,0 ng/ml) oraz 11,7% (PSA, 4,1-10 ng/ml). Odwrotnie, ryzyko wystąpienia raka o dużym stopniu złośliwości (high-grade) ocenione zostało w poszczególnych grupach odpowiednio na: 15,6%, 37,9%, 49,1% oraz 52,4% [17]. Powyższe dane mogą sugerować stosowanie wartości PSA = 2,5 ng/ml, zamiast 4 ng/ml, jako lepiej odzwierciedlającej ryzyko obecności istotnego klinicznie raka gruczołu krokowego. Dane te zwracają również uwagę na stary dylemat związany z oznaczaniem PSA: stosowanie niższych wartości granicznych tego markera zwiększa odsetek nieistotnych klinicznie nowotworów stercza wykrytych w czasie biopsji, natomiast wyższe wartości odcinające zwiększają szanse wykrycia raka istotnego klinicznie, ale mogą zmniejszyć szanse wyleczenia chorego.

Aby odpowiedzieć na najistotniejsze pytanie, jakie nasuwało się po wstępnej ocenie dostępnego materiału, czy finasteryd sprzyja rozwojowi raka stercza o wysokim stopniu złośliwości, dokonano trzech analiz statystycznych w oparciu o pełniejsze dane. Analizy te miały na celu:

1. Oszacowanie częstości występowania raka stercza u uczestników badania przy założeniu, że każdy z nich spełnił kryteria końcowe protokołu,
2. Oszacowanie częstości występowania raka stercza typu high-grade z wykorzystaniem danych uzyskanych po wykonaniu pięciuset prostatektomii radykalnych u uczestników badania,
3. Dokonanie oceny wpływu czułości biopsji stercza na częstość wykrywania raka tego narządu [4,18].

Dla przeprowadzenia pierwszej z analiz stworzono model pozwalający przyporządkować pacjentów, u których nie wykonano biopsji stercza, do poszczególnych grup. Wyznaczono zmienne będące podstawą odpowiedniej kwalifikacji: ramię badania (placebo/finasteryd), wiek, rasa, wartość PSA, wywiad rodzinny w kierunku raka stercza. Na tej podstawie rozszerzono oceniane grupy: 1. placebo, z pierwotnie ocenionych 5223 do 8024 osób i 2. finasteryd – z 4959 do 7966 mężczyzn. Na tej podstawie ustalono odsetek chorych na raka stercza, który zmienił się w grupie z placebo z 22,9% na 21,1%, zaś w grupie otrzymującej finasteryd z 16,6% na 14,7%. Analogicznie

oceniono częstość występowania raka typu high-grade, używając wyniki w grupie z placebo: 4,2%, (poprzednio 4,8%), a w grupie z finasterydem: 4,8% (poprzednio – 5,8%). Ryzyko wystąpienia raka high-grade u chorych zażywających finasteryd na podstawie nowej analizy uwzględniającej brakujące dane zmieniło się z 21% (znamiennie statystycznie) na 14% (nieznamiennie statystycznie, $p=0,12$) [4,18].

Druga analiza uwzględniła dane histopatologiczne uzyskane po prostatektomii radykalnej przeprowadzonej u pięciuset chorych – uczestników badania PCPT. Celem analizy było oszacowanie częstości występowania raka typu high-grade przy założeniu, że wszyscy chorzy, u których w czasie biopsji wykryto raka stercza, zostaliby poddani operacji wycięcia gruczołu krokowego. Oceniono, że przy takim założeniu wykryto by 658 przypadków raka typu high-grade w grupie z placebo (8,2%) i tylko 478 przypadków tego typu raka w grupie stosujących finasteryd (6%). Oszacowano, że stosowanie finasterydu zmniejsza ryzyko wystąpienia raka w każdym zakresie skali Gleasona: w przypadku niższych stopni (Gleasona ≤ 6) – o 34%; ($p \leq 0,0001$) zaś dla stopni wyższych (Gleasona ≥ 7) – o 27 %; ($p=0,02$) [4,18].

W trzeciej zastosowanej analizie wykorzystano dane uzyskane z oceny preparatów po prostatektomii, dowodzące większej czułości biopsji u chorych leczonych finasterydem [4,19]. Działo się tak prawdopodobnie dlatego, że u chorych leczonych finasterydem dochodziło do zmniejszenia się objętości gruczołu krokowego – średnio o 24% oraz do podwyższenia gęstości pobieranych próbek w czasie biopsji stercza (oznaczającej średnią ilość próbek na 1 mililitr objętości gruczołu krokowego – prostate biopsy sampling density) średnio o 27%. W przedziale czułości biopsji od 50 do 100% nie stwierdzono obecności żadnych danych, które przemawiałyby za tym, że finasteryd może zwiększyć częstość występowania raka typu high-grade. W obrębie obu ocenianych ramion badania (placebo/finasteryd) częstość występowania raka tego typu nie różniła się statystycznie znamienne [4,20].

Badacze dokonujący powyższych ocen przekonują, że pacjenci będący poddawani badaniom przesiewowym w kierunku raka stercza powinni być informowani o możliwości zmniejszenia ryzyka zachorowania o co najmniej 25% przy zastosowaniu finasterydu w dziennej dawce 5 mg. Podkreślają, że lek ten wywiera inne, wcześniej dowiedzione, pozytywne działania na układ moczowy, zmniejszając liczbę parć nagłych, częstość oddawania moczu, objętość zalegającego moczu i objawy zapalenia gruczołu krokowego. Pamiętać jednak należy o objawach ubocznych, spośród których obserwowane były najczęściej zaburzenia wzrodu, obniżenie libido, zmniejszenie objętości ejakulatu i ginekomastia [15]. W czasie niezwykle interesującej sesji zatytułowanej "The PCPT trial: why is no one using finasteride?", która odbyła się w Orlando na Florydzie w maju 2008 r. w czasie obrad 103. Kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego, profesor Thompson zdecydowanie i rzeczowo optował na rzecz szerszego stosowania tego leku w prewencji raka stercza.

W opozycji do zwolenników uwzględnienia inhibitorów 5α -reduktazy w zapobieganiu rozwojowi raka stercza pozostaje profesor Patrick C. Walsh, który uważa, że szerokie zastosowanie finasterydu jako leku mającego zapobiegać rakowi stercza, prawdopodobnie nie przyczyni się do zmniejszenia śmiertelności spowodowanej tym nowotworem [21].

Pozytywnie do nowych doniesień odnosi się natomiast profesor Christopher Logothetis z Anderson Cancer Center, University of Texas w Houston. Podkreśla, że przytaczane dane przynoszą mocne dowody skuteczności stosowania finasterydu w prewencji raka stercza, a większość nowotworów, którym udało się w ten sposób zapobiec, to raki istotne klinicznie. Dodaje, że objawy uboczne obserwowane u chorych, którzy stosowali finasteryd są odwracalne, dlatego też środek ten – oceniony jako skuteczny i bezpieczny – powinien być proponowany mężczyznom należącym do grup zwiększonego ryzyka zachorowania na raka stercza [18].

Profesor Steven Kaplan z Weill Cornell Medical College w Nowym Jorku wskazuje na potrzebę prowadzenia dalszych badań zaprojektowanych tak, aby można było stosować finasteryd lub podobne substancje u chorych z rozpoznaniem rakiem gruczołu krokowego. Jeśliby u chorych na raka stercza można było doprowadzić takim postępowaniem do trwałego obniżenia poziomu PSA, wówczas, według autora, tacy chorzy nie wymagaliby innego leczenia [3]. Podwyższone wartości PSA miałyby wynikać niejako „z tła”, jakim jest powiększony gruczoł krokowy, zaś rak stercza można by wówczas ocenić jako wykryty przez przypadek i niewymagający terapii. Autor uważa, że leki należące do inhibitorów 5 α -reduktazy, mogą zacząć odgrywać rolę w identyfikowaniu chorych, u których leczenie jest rzeczywiście niezbędne i przyczynić się do indywidualizacji postępowania [3,15].

Piśmiennictwo / References

- Sporn MB: *New agents for chemoprevention of prostate cancer*. Eur Urol 1999, 35, 420-423.
- Leach R, Pollock B, Basler J et al: *Chemoprevention of prostate cancer. Focus on key opportunities and clinical trials*. Urol Clin North Am. 2003, 30 (2), 227-237.
- Paradigm Shift in the Primary Prevention of Prostate Cancer, Reanalysis of the PCPT Data*. A Report from the 103rd Annual Meeting of the American Urological Association Orlando/May 17-22, 2008, Medical Frontiers International.
- Redman MW, Tangen CM, Goodman PJ et al: *Finasteride does not increase the risk of high-grade prostate cancer, a bias-adjusted modeling approach*. Cancer Prev Res 2008, Online First 2008, 10.1158/1940-6207.CAPR-08-0092.
- Raporty Centrum Onkologii, <http://85.128.14.124/krn>
- Dobrucz J, Borówka A, Antoniewicz AA, Chłosta P: *Prostatektomia radykalna w Polsce*. Urol Pol 2005, 58, 2, 108-111.
- Brawley OW, Barnes ST: *Potential agents for prostate cancer chemoprevention*. Epidemiol Rev 2001, 23, 1, 168-172.
- Wang J, Eltoum IE, Lamartiniere CA: *Genistein chemoprevention of prostate cancer in TRAMP mice*. J Carcinog 2007, 16, 6, 3.
- Bonovas S, Filioussi K, Sitaras NM: *Statin use and the risk of prostate cancer, a metaanalysis of 6 randomized clinical trials and 13 observational studies*. Int J Cancer 2008, 15, 123, 899-904.
- Tindall DJ, Rittmaster RS: *The rationale for inhibiting 5 alpha-reductase isoenzymes in the prevention and treatment of prostate cancer*. J Urol 2008, 179, 4, 1235-1242.
- Festuccia C, Gravina GL, Muzi P et al: *Effects of dutasteride on prostate carcinoma primary cultures, a comparative study with finasteride and MK386*. J Urol 2008, 180, 1, 367-372.
- McCrohan MA, Morrissey C, O'Keane C, et al: *Effects of the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride on apoptosis in primary cultures of prostate cancer epithelial cells and cell lines*. Cancer 2006, 106, 12, 2743-2752.
- Gomella LG: *Chemoprevention using dutasteride, the REDUCE trial*. Curr Opin Urol 2005, 15, 1, 29-32.
- Musquera M, Fleshner NE, Finelli A, Zlotta AR: *The REDUCE trial, chemoprevention in prostate cancer using a dual 5alpha-reductase inhibitor, dutasteride*. Expert Rev Anticancer Ther 2008, 8, 7, 1073-1079.
- Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM et al: *The influence of finasteride on the development of prostate cancer*. N Engl J Med 2003, 349, 215-224.
- Scardino PT: *The prevention of prostate cancer-the dilemma continues*. N Engl J Med 2003, 349, 297-299.
- Lucia MS, Darke AK, Goodman PJ et al: *Pathologic characteristics of cancers detected in the prostate cancer prevention trial, implications for prostate cancer detection and chemoprevention*. Cancer Prev Res 2008, Online First 2008, 10.1158/1940-6207.CAPR-08-0078.
- Logothetis CJ, Schellhammer PF: *High-grade prostate cancer and the Prostate Cancer Prevention Trial*. Cancer Prev Res 2008, Online First 2008, 10.1158/1940-6207.CAPR-08-0085.
- D'Amico AV, Barry MJ: *Prostate cancer prevention and finasteride*. J Urol 2006, 176, 5, 2010-2013.
- Lucia MS, Epstein JL, Goodman PJ et al: *Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial*. J Natl Cancer Inst 2007, 99, 1375-1383.
- Walsh PC: *Implications of the prostate cancer prevention trial, a decision analysis model of survival outcomes*. J Urol 2005, 174, 1293-1294.

Adres do korespondencji / Correspondence

Zbigniew Jabłonowski
I Klinika Urologii UM
ul. Żeromskiego 113
90-549 Łódź
tel. (042) 636 82 14
zby_szek@tlen.pl

Wpływ wielkości guza na odległe wyniki operacji organooszczędzających (NSS) i progresję u chorych z nowotworem nerki pT1

The influence of tumor size on the long-term results of nephron sparing surgery (NSS) and progression in patients with kidney neoplasm pT1

Mieczysław Fryczkowski, Andrzej Kupilas, Piotr Bryniarski, Andrzej Paradysz

Katedra i Klinika Urologii w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Słowa kluczowe/key words

nerka ► guz nerki pT1 ► NSS ► wyniki ► progresja po 6 latach
kidney ► tumor renis pT1 ► NSS ► results ► progression after 6 years

Streszczenie

Wstęp. Wzrastające znaczenie NSS w leczeniu chirurgicznym chorych z guzami nowotworowymi nerek pT_{1a} zostało w pełni potwierdzone tak z onkologicznego, jak i nefrologicznego punktu widzenia. Obserwowane od kilku lat rozszerzenie wskazań do NSS o guzy pT1b i pT2 niesie ze sobą wiele niewiadomych.

Cel pracy. Miernikiem skuteczności takiego postępowania będą wyniki i ocena progresji nowotworowej po co najmniej 5 latach od NSS. Celem tej pracy jest taka ocena.

Materiał i metoda. Analizie poddano 195 chorych w wieku 25-76 lat, u których wykonano NSS od 5 do 240 miesięcy wcześniej (średnio 75,3 mies.). Chorych podzielono na trzy grupy: I – z guzami do 3 cm średnicy (n-82), II – z guzami do 5 cm średnicy (n-76), III – z guzami powyżej 5 cm średnicy (n-37 chorych).

Wyniki. Uzyskano 90,5% przeżycia ogólnego, 92,3% swoistego i 91,3% bez progresji. Istotne statystycznie różnice stwierdzono w tej mierze między I a III grupą chorych. Różnice wystąpiły również w kolejnych grupach w zależności od obecności G3-4, przymusowych wskazań do NSS, objawowego przebiegu choroby.

Wnioski.

1. Wielkość guza nerki w granicach pT1 u chorych po NSS ma istotny wpływ na odsetek progresji, zgonów i niewydolności nerek.
2. Czynniki pogarszającymi ryzyko progresji w guzach powyżej 3 cm są: objawowy przebieg choroby, przymusowe wskazania do operacji, chorzy z G3-4 guza nerek.
3. Przekroczeniu przez guz 5 cm średnicy towarzyszy wyższa progresja i niższe 6-letnie przeżycie, szczególnie wśród mężczyzn, po wyłuszczeniu guza, w guzach G2 i G3-4 oraz w RCC jasnokomórkowych.

Summary

Introduction. The increasing role of NSS in pT1a kidney tumor surgery was completely confirmed as in oncological so as nephrological point of view. We can observe that indications for NSS have been expanding, including pT1b and pT2 kidney tumors. It brings many questions.

The aim of the study. Results and tumor progression after 5 years will give the answer whether such treatment is effective or not. The aim of this study is such estimation.

Material and method. The group of 195 patients, age 25-76, after NSS done 5 to 240 months earlier (mean 75.3 months) was analysed. They were divided into 3 groups: I – with tumors up to 3 cm in diameter (n-82), II – with tumors up to 5 cm in diameter (n-76), III – with tumors over 5 cm in diameter (n-37).

Results. We obtained 90.5% of general survival, 92.3% of specific survival and 91.3% without progression. The differences statistically significant in this matter were between I and III group of patients. They were also found in subsequent groups depending on G3-4 presence, obligatory indications for NSS, symptomatic illness.

Conclusions.

1. Size of the kidney tumor in pT1 limits in patients after NSS has the significant influence on the percentage of progression, death rate, kidney failure.
2. Factors that worsen the risk of progression in kidney tumors over 3 cm are: symptomatic illness, obligatory indications for operation, patient with G3-4 tumor.
3. Tumors over 5 cm in diameter are accompanied with higher progression, and lower 6 years survival, especially among men, after tumor enucleation, in G2 and G3-4 tumors and in RCC clearcellular.

Wprowadzenie

Operacje NSS u chorych z nowotworem nerek pT_{1a} są od kilku lat standardem postępowania chirurgicznego. Jest to następstwem wysoce pozytywnej oceny radykalności onkologicznej takiego postępowania, jak i ochronnego wpływu na czynność operowanych nerek tak po pięciu, jak i po dziesięciu latach po NSS [1].

W okresie kilku ostatnich lat obserwuje się tendencje do znacznego rozszerzenia wskazań dotychczas obowiązujących w NSS [2,3]. Nie wypracowano jeszcze jednego ogólnie obowiązującego poglądu na graniczną wielkość guza, która bezpiecznie kwalifikowałaby chorego do tego typu operacji [4].

Wielu autorów uważa, że rozszerzenie wskazań do NSS na coraz większe guzy wpływa na wzrost odsetka powikłań operacyjnych, wyższą progresję zmian nowotworowych i obniżenie odsetka odległych przeżyć [5].

Rodzi się pytanie, czy obok wzrastającej liczby chorych operowanych ze wskazań przymusowych (często również z mierną niewydolnością nerek), guzy pT_{1b} i pT₂ są istotnym czynnikiem ryzyka progresji nowotworowej [6,7].

Ukazujące się w ostatnich 3-4 latach doniesienia o dobrych wynikach NSS w guzach o średnicy powyżej 5 cm, a nawet 7 cm, przeczą tej tezie [2,3].

Celem pracy jest ocena wpływu wielkości guza na wyniki operacji NSS u chorych z przedoperacyjnym rozpoznaniem nowotworu nerki pT₁.

Materiał i metoda

Analizie poddano 195 chorych, u których wykonano NSS w okresie 01.1988-10.2007 r. w Klinice Urologii w Zabrze. Chorych podzielono na trzy grupy w zależności od średnicy guza mierzonego po operacji. W grupie I było osiemdziesięciu dwóch chorych z guzem do 3 cm średnicy. W II – siedemdziesięciu sześciu z guzem 3-5 cm, a w III – trzydziestu siedmiu chorych z guzem powyżej 5 cm średnicy. Wśród analizowanych chorych było stu czterdziestu ośmiu chorych (75,9%) z guzem pT_{1a}, 43 (22,1%) z guzem pT_{1b}, dwóch (1%) z guzem pT₂ i dwóch z guzem pT_{3b}. Pośród wszystkich chorych trzydziestu siedmiu (18,9%) było operowanych ze wskazań przymusowych, tzn. guz jedynej nerki lub obustronny jednoczasowy guz nerki. W tej grupie było piętnastu (7,7%) chorych z pT_{1b-3a}, z tego czterech (2%) miało guz pT_{2-3a}.

Tak przed, jak i po operacji czas i rodzaj badań kontrolnych wykonywano zgodnie z zaleceniami EORTC.GU GROUP [Protocol 30904 (European Organization for Research and Treatment of Cancer-Genito-Urinary Group)]. U dwudziestu dziewięciu (14,9%) operowanych zabieg wykonano laparoskopowo, u pozostałych z dościa zaotrzewnowego. Chorych w wymienionych grupach porównano między sobą pod względem: progresji nowotworu, odsetka przeżyć sześciolletnich oraz niewydolności nerek. Porównano ryzyko progresji związane z wiekiem, płcią, przebiegiem choroby, rodzajem NSS, stopniem dojrzałości komórkowej oraz typem morfologicznej budowy guza. Stężenie kreatyniny we krwi powyżej 140 μmol/l przyjęto jako graniczne dla wydolności nerek. Za stopień dojrzałości komórkowej guza G0 przyjęto uważać chorych z guzami niezłośliwymi (onkocytoma, angiomyolipoma) oraz zmiany nienowotworowe (torbiele, włókniaki itp.).

Analizę statystyczną wykonano na podstawie pakietu STATISTICA wersja 6.0 Soft Word, używając testów: t-Studenta, dwustronnego dokładnego testu Fischera-Snedecora przy poziomie istotności p=0,05. Czas prognozowanego przeżycia oceniono na podstawie krzywych Kaplana-Meiera.

Wyniki

Analizą objęto stu dziewięćdziesięciu pięciu chorych, w tym stu siedmiu (54,1%) mężczyzn i osiemdziesiąt osiem (45,9%) kobiet, w wieku od 25-76 lat (średnio 57,7 roku). Czas obserwacji wynosił od 5 do 240 miesięcy (średnio 75,3 mies.). Wielkość operowanych guzów wynosiła od 1,3 do 13 cm (średnio 3,95 cm). W czasie obserwacji zmarło dziewiętnastu chorych (9,7%), w tym piętnastu (7,6%) z przyczyn nowotworowych. Odsetek przeżycia ogólnego po średnio 75 miesiącach wynosił 90,4%, swoistego nowotworowo – 92,4%, zaś bez progresji – 91,3%. Pooperacyjną niewydolność nerek stwierdzono u 6,1% operowanych. W odniesieniu do porównywalnych grup różnice istotne statystycznie stwierdzono między III a I grupą (tab. I).

Uwidoczniły się również różnice statystyczne odsetka ponad sześciolletniego przeżycia: ogólnego, swoistego nowotworowo oraz bez progresji. Odpowiednio: grupa I – 95,2%, 96,3%, 95,2%; II grupa – 90,6%, 93,4%, 95,4%; III grupa – 78,4%, 81,1%, 86,5% (ryc. 1).

Analiza wykazała, że odsetek guzów niezłośliwych (G0) spadł wraz z wzrostem wymiaru guza: 13,4%; 11,8%; 10,8%. Różnice te nie są jednak istotne statystycznie.

Odwrotnie zachowują się chorzy z G3-4, odsetek których wzrasta istotnie wraz z wielkością operowanych guzów: 2,4% – 9,2% – 16,2% (I – III p=0,017; II – I p=0,041).

W tabeli II porównano czas przeżycia ogólnego po NSS w odniesieniu do wymienionych wyżej czynników ryzyka progresji. Różnice istotne statystycznie uwidoczniły się pomiędzy czasem przeżycia chorych operowanych ze wskazań przymusowych między I a III grupą, po ekskawacji I, II – III grupa.

Jednocześnie widoczne są istotne różnice w czasie przeżycia w obrębie tych samych grup. W I grupie między chorymi po ekskawacji i resekcji oraz u chorych z G0 a G1 i G2. W II grupie między chorymi z rozpoznaniem objawowym i bezobjawowym, leczonymi ze wskazań przymusowych i względnych, po ekskawacji i resekcji oraz u chorych z G3-4 a G1 i G2. W III grupie wystąpiły różnice między leczonymi przymusowo oraz leczonymi ze wskazań względnych, a także odwrotnie niż w poprzednich grupach – wyższy odsetek przeżycia po resekcji niż po ekskawacji. Różnice w czasie przeżycia widoczne są również w odniesieniu do typu morfologicznego guza, ale jedynie chorzy z guzem jasnokomórkowym stanowią liczebność porównywalną statystycznie, a w tej podgrupie istotnych różnic nie ma (tab. II).

W tabeli III porównano odsetek zgonów i progresji dla analizowanych czynników ryzyka w porównywanych grupach chorych. Zbyt małe bezwzględne liczebności tych zdarzeń nie pozwalają w większości grup na porównawczą analizę statystyczną. Narastający odsetek progresji i zgonów wraz ze wzrostem guza oddaje wyraźnie zaznaczone tendencje. Na podkreślenie zasługują duże różnice odsetkowe u chorych między objawowym i bezobjawowym rozpoznaniem chorych z G1 vs G2 i G3-4, oraz leczonych ze wskazań przymusowych i względnych.

Tab. I. Progresa zmian nowotworowych i czynności nerek u chorych po NSS w zależności od wielkości guza.**Table I.** Neoplastic progression and kidney function in patients after NSS according to tumor size.

| Wielkość guza | Liczba chorych | Zgon (liczba chorych – %) | Wznowa miejscowa (liczba chorych – %) | Przerzuty odległe (liczba chorych – %) | Niewydolność nerek (liczba chorych – %) | Czas obserwacji (miesiące) |
|----------------------|----------------|------------------------------|--|---|--|-------------------------------|
| Grupa I | 82 | 4 – 4,9 | 1 – 1,2 | 2 – 2,4 | 2 – 2,4 | 77,4 |
| Grupa II | 76 | 7 – 9,2 | 5 – 6,6 | 3 – 3,9 | 1 – 1,3 | 77,7 |
| Grupa III | 37 | 8 – 21,6 | 5 – 13,5 | 2 – 5,4 | 7 – 18,9 | 63 |
| Różnice statystyczne | | I – III p=0,013 | I – III p<0,033 | NS | I – III p=0,002 II – III p=0,0014 | – |
| Razem | 195 | 19 – 9,7 | 11 – 5,6 | 7 – 3,6 | 10 – 5,1 | 74,9 |

Tab. II. Średni czas przeżycia ogólnego u chorych po NSS w wybranych czynnikach prognostycznych w zależności od wielkości guza nerki.**Table II.** Average general survival time in patients after NSS in selected prognostic factors, according to kidney tumor size.

| | Czynniki prognostyczne | I grupa (liczba chorych – śr. czas przeżycia [miesiące]) | II grupa (liczba chorych – śr. czas przeżycia [miesiące]) | III grupa (liczba chorych – śr. czas przeżycia [miesiące]) |
|------------------------------------|---|--|---|--|
| Płeć | Kobiety Mężczyźni | 43 – 76,5 39 – 7,2 | 33 – 88,3 43 – 68,4 | 12 – 61,2 25 – 61,9 |
| Rozpoznanie | Objawowe Bezobjawowe | 12 – 85,5 70 – 75,9 | 26 – 54,1 50 – 83,6 | 23 – 68,9 14 – 55,7 |
| Wskazania do operacji | Przymusowe Względne | 10 – 66,7 72 – 77,1 | 12 – 46,3 64 – 85,1 | 15 – 43,8 22 – 74,3 |
| Operacja | Ekskawacja Resekcja | 63 – 85 19 – 51,8 | 41 – 92,2 35 – 61,1 | 21 – 46,1 16 – 72 |
| Stopień złośliwości histopat. guza | G0 G1 G2 G3-4 | 11 – 52,4 39 – 87,2 30 – 79,1 2 – 60,3 | 9 – 65,5 25 – 98,2 35 – 70,5 7 – 47,1 | 4 – 48,8 6 – 66 21 – 67,3 6 – 64,5 |
| | Rak jasnokomórkowy Rak brodawkowy Guzy niezłośliwe Zmiany nienowotworowe Mięsak | 68 – 56,9 3 – 38,3 4 – 62,3 7 – 55,5 | 59 – 80,9 7 – 68,9 6 – 61,5 3 – 73,8 1 – 90 | 30 – 67,6 2 – 57,5 5 – 39,5 0 0 |
| | Różnice statystyczne | 4 – p<0,01 5 – G0 vs G1G2 p<0,05 | 2 – p<0,05 3 – p<0,01 4 – p<0,05 5 – G3-4 p<0,01 | 3 – p<0,05 4 – p<0,05 5 – G0G1G3 p<0,05 |

Odsetek powikłań po NSS w porównywanych grupach wynosił 6,1%, 3,9% i 21% odpowiednio (p=0,22 I, II vs III grupa). Łącznie było to szesnastu chorych (8,2%), w tym niewydolność nerek wystąpiła u dwunastu chorych (6,1%) odpowiednio: 2,4%, 3,9%, 18,9%. Wtórne nefrektomie wykonano u dziesięciu (5,1%) chorych, w tym u dziewięciu (4,6%) po wznowie miejscowej. Wśród dwudziestu dziewięciu chorych po laparoskopowym NSS (L NSS) czas obserwacji wynosił 58,3 miesiąca, progresja 0%, a odsetek przeżycia 100% przy guzach wielkości średnio 2,85 cm.

Dyskusja

Trwające od wielu lat dyskusje na temat wpływu wielkości guza na progresję i odległe wyniki leczenia nie zostały jak dotąd zakończone ostatecznymi wnioskami [8]. W kilkunastu ostatnich latach poprawiła się diametralnie wykrywalność guzów nerek. Większość rozpoznawanych obecnie guzów to guzy małe, najczęściej bez- lub skąpoobjawowe, często rozpoznawane przypadkowo. Fakty te wymusiły zmiany sposobu leczenia tych guzów. Coraz częściej sposobem tym jest operacja organooszczędzająca nerki (NSS) tak otwarta, jak i laparoskopowa

[9]. W założeniu swym NSS ma usunąć guz z ilością otaczającego mięszu adekwatną do wielkości guza. W odróżnieniu do nefrektomii wykonywanej niezależnie od rozmiarów guza [10].

Eschwege i wsp., oceniając siedemdziesięciu czterech chorych po nefrektomii z guzem do 3 cm średnicy, stwierdzili u dwunastu z nich klinicznie zaawansowanie pT3a, a u pięciu odległe przerzuty [10]. Ljungberg i wsp. nie stwierdzili różnic w odsetku diploidalnych i niediploidalnych guzów w zależności od jego wielkości [8]. Spośród innych autorów negujących rolę wielkości guza w progresji nowotworowej na uwagę zasługuje praca Patarda i wsp. Autorzy ci na podstawie oceny 1048 chorych z ośmiu akademickich ośrodków uzyskali taki sam odsetek pięcioletnich przeżyć chorych z guzami do i powyżej 4 cm średnicy [1].

Od około 4-5 lat część autorów podaje wyniki NSS wykonywanych u chorych z guzami pT1b, a nawet pT₂. W 2004 roku Leibovich i wsp., porównując wyniki w guzach do 4 cm i w grupie 4-7 cm u dziewięćdziesięciu jeden chorych po NSS z ośmiuset czterdziestu jeden po radykalnej nefrektomii, stwierdzili podobny odsetek przeżyć nowotworowo swoistych (98% vs 88%), bez przerzutów (94% vs 83%) oraz bez wznowy miejscowej

Tab. III. Porównawcza ocena progresji zmian nowotworowych u chorych po NSS w zależności od wielkości guza nerki.

Table III. Comparison evaluation of neoplastic progression in patients after NSS according to size of kidney tumor.

| | Czynnik prognostyczny | I grupa | | | II grupa | | | III grupa | | | Razem | | |
|------------------------------------|-----------------------|---------|-------|-----------|----------|-------|-----------|-----------|-------|-----------|---------|-------|-----------|
| | | Chorych | Zgon | Progresja | Chorych | Zgon | Progresja | Chorych | Zgon | Progresja | Chorych | Zgon | Progresja |
| Płeć | Kobiety | 43 | 7% | 4,6% | 33 | 9% | 15,2% | 12 | 16,7% | 8,3% | 88 | 9,1% | 9,1% |
| | Mężczyźni | 39 | 2,6% | 3,1% | 43 | 11,6% | 7% | 25 | 24% | 24% | 107 | 11,2% | 10,3% |
| Rozpoznanie | Objawowe | 12 | 8,3% | - | 26 | 23,1% | 15,4% | 23 | 21,7% | 21,7% | 61 | 19,7% | 19,7% |
| | Bezobjawowe | 70 | 4,3% | 5,7% | 50 | 4% | 8% | 14 | 21,4% | 14,3% | 134 | 6% | 7,5% |
| Operacja | Ekskawacja | 63 | 3,2% | 3,2% | 41 | 9,6% | 7,3% | 21 | 38,1% | 28,6% | 125 | 11,2% | 8,8% |
| | Resekcja | 19 | 10,5% | 10,5% | 35 | 11,4% | 11,4% | 16 | - | 6,2% | 70 | 8,6% | 10% |
| Wskazania do operacji | Przymusowe | 10 | 30% | 10% | 12 | 8,3% | 33,3% | 15 | 20% | 26,7% | 37 | 18,9% | 21,6% |
| | Względne | 72 | 1,4% | 4,2% | 64 | 9,7% | 6,2% | 22 | 18,2% | 13,6% | 158 | 7,6% | 6,9% |
| Stopień złośliwości histopat. guza | G0 | 11 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 24 | 0 | 0 |
| | G1 | 39 | 5,1% | 5,1% | 25 | 3,8% | 3,8% | 6 | 0 | 0 | 70 | 4,1% | 4,1% |
| | G2 | 30 | 6,7% | 6,7% | 35 | 14,3% | 11,3% | 21 | 23,8% | 23,8% | 86 | 14,2% | 13% |
| | G3-4 | 2 | 0 | 0 | 7 | 28,6% | 28,6% | 6 | 50% | 33,3% | 15 | 33,3% | 26,7% |
| | Rak jasnokomórkowy | 68 | 5,9% | 5,9% | 59 | 10,3% | 8,6% | 31 | 26,7% | 23,3% | 158 | 11,4% | 10,2% |
| | Rak brodawkowy | 3 | - | - | 7 | 14,3% | 14,3% | 2 | - | - | 12 | 8,3% | 8,3% |
| | Guzy niezłośliwe | 4 | - | - | 6 | - | - | 4 | - | - | 14 | - | - |
| | Zmiany nienowotworowe | 7 | - | - | 3 | - | - | - | - | - | 10 | - | - |
| | Mięsak | 0 | - | - | 1 | 100% | 100% | - | - | - | 1 | 100% | 100% |

wej (94% vs 98%). Nie stwierdzili również różnic w takich czynnikach prognostycznych, jak stopień martwicy guza ($p=0,43$) czy budowa morfologiczna ($p=0,27$) [3].

Zisman i wsp. na podstawie podobnych badań u sześciuset sześćdziesięciu jeden chorych nie znaleźli różnicy w odsetku przeżycia ogólnego i swoistego po pięciu latach po NSS pomiędzy chorymi z guzem 4,5-7 cm i powyżej 7 cm średnicy [4].

W odróżnieniu od nich większość autorów uważa, że operacje NSS małych guzów do 3-4 cm średnicy (pT_{1a}), pozwalają uzyskać niższą progresję i wyższy odsetek przeżycia swoistego nowotworowo. Dowodzą tego liczne prace, między innymi Nguyena i wsp., którzy w oparciu o bazy SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) w USA stwierdzili, że wielkość guzów operowanych między 1988 a 2002 r. zmalała z 68 do 60 mm (średnio). Jednocześnie potwierdzono wzrost rozpoznawalności z 7,7 do 10,9/100 000. Średni czas przeżycia dla chorych z guzem 4-7 cm określili na 108 miesięcy, zaś dla guzów powyżej 7 cm na 48 miesięcy. Najwyższy wzrost czasu przeżycia obserwowali u chorych z guzem pT_1 , upatrując tu istotną rolę NSS [11]. Ten sam autor potwierdził istnienie korelacji między wielkością guza a odsetkiem przerzutów u 10 420 chorych na raka nerki. Odsetek przerzutów w guzach: do 1 cm, 1-2 cm, 2-3 cm, 3-4 cm i powyżej 4 cm kształtował się odpowiednio: 6,3%, 4,7%, 5,7%, 7,2 % oraz 47,4% [12].

W analizowanej przez nas grupie chorych wzrastająca wielkość guza (mimo że 97% guzów było w obszarze pT_1) miała istotny statystycznie wpływ na progresję nowotworu i na odse-

tek sześciolatniego przeżycia. Przy czym różnice te są widoczne najwyraźniej u chorych z krańcowych grup, to znaczy do 3 cm i powyżej 5 cm średnicy.

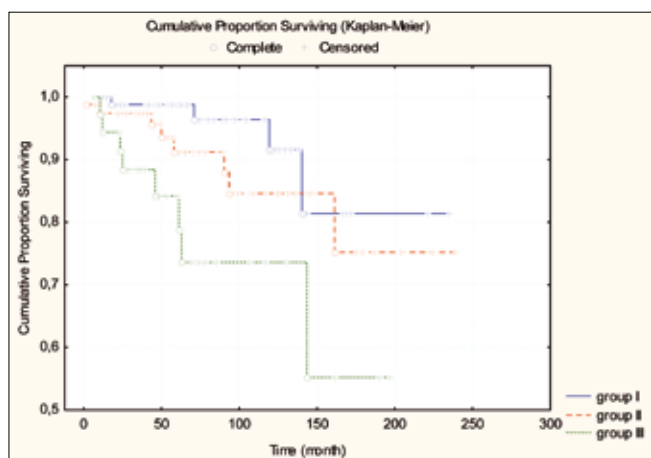
Rozpatrując różnice w czasie przeżycia jedynie w II grupie stwierdza się istotną statystycznie różnicę na niekorzyść chorych z rozpoznaniem objawowym operowanych ze wskazań przymusowych. Zaś odsetek progresji i zgonów dla tych dwu czynników był wyraźnie wyższy we wszystkich grupach chorych.

Stwierdzenie to jest zgodne ze spostrzeżeniami wielu autorów, którzy uważają, że chorzy z bezobjawowym guzem często rozpoznawanym przypadkowo mają niższą progresję i wyższy odsetek odległych przeżyć, a także mniej powikłań po NSS. W 2006 r. Lee i wsp. podali różnice w odsetku ogólnego i swoistego przeżycia pięcioletniego u chorych z bezobjawowym, a objawowym guzem nerki 97% vs 67% oraz 95,5% vs 82% odpowiednio [13].

Podobne spostrzeżenia podają Patard i Tsui [1,14].

Z naszych obserwacji wynika, że najdłuższy czas przeżycia w zależności od stopnia dojrzałości komórkowej guza obserwuje się u chorych z G1 i G2 we wszystkich grupach chorych. Odsetek zgonów i progresji jest z kolei najwyższy w II i III grupie tak w odniesieniu do G2, jak i G3-4. Odsetek chorych z G3-4 rośnie wraz ze wzrostem guza. Chociaż liczebność tych chorych jest mała, to odsetek progresji i zgonów koreluje z wyższym stopniem G.

Nguyen i wsp. stwierdzili przerzuty pięć lat po NSS w grupie chorych z G3-4 u 73,9%, podczas gdy w grupie G1-2 u 34%



Ryc. 1. Krzywe Kaplana-Meiera prognozowanego przeżycia chorych po NSS w zależności od rozmiarów guza ($p=0,00576$).

Fig. 1. Survival probability time (Kaplan-Meier Product-Limit method) for patients after NSS depending on the size of the tumor ($p=0,00576$).

[12]. Pahernik i wsp. przeanalizowali grupę sześciuset sześćdziesięciu trzech chorych pod kątem częstości występowania G3 w guzach pT_{1a} . I tak do 2 cm średnicy ocenili ją na 7,1%, w guzach do 3 cm – 9% do 4 cm średnicy u 14,6%, co korelowało dodatnio z odsetkiem przerzutów odpowiednio: 3%, 2,8% i 6% [12,15]. Wyniki te są podobne do uzyskanych w badanej przez nas grupie odpowiednio: 1,2%, 3,9% i 5,4% przerzutów. Ramzi i wsp. w guzach o podobnej średnicy rozpoznawali G3-4 odpowiednio u 4,2%; 3% i 25,5% [6]. W analizowanej grupie odsetek ten był podobny: 2,4% 9,2% i 16,2%.

Wpływ budowy morfologicznej guza na progresję i odsetek zgonów w zależności od wielkości guza był rozpatrywany jedynie w odniesieniu do chorych z rakiem jasnokomórkowym. U chorych tych widoczny jest wyraźny wzrost odsetka zgonów (5,9%; 10,5%; 28,7%), jak i progresji (5,9%; 8,6%; 23,3%) wraz ze wzrostem wielkości guza. Co ciekawe również czas obserwacji był w tej grupie chorych najwyższy w porównaniu z innymi typami guzów. Spostrzeżenie to zostało już wcześniej ogłoszone w publikacji [16].

W analizowanej grupie chorych rozpoznano 12,3% guzów niezośliwych zmian nienowotworowych z odsetkiem malejącym w kolejnych grupach bez znamienności statystycznej.

Frank i wsp. stwierdzili w grupie chorych z guzem do 2 cm średnicy 30% zmian niezośliwych, w guzach 2-4 cm – 21% zaś 4-7 cm – 9,3% [17]. Eggener i wsp. zwrócili uwagę, że u kobiet w wieku 18-45 lat guzy niezośliwe występowały u 36% w porównaniu do 9,5% u mężczyzn w podobnym wieku w odniesieniu do guzów do 4 cm średnicy [18].

W analizowanej grupie chorych u kobiet było 17%, a u mężczyzn 9,3% guzów G0.

Poglądy na rodzaj NSS jako czynnika ryzyka progresji nowotworowej zmieniały się zasadniczo przez ostatnie lata. Obecnie wyluszczenia guza traktuje się jak równorzędną do resekcji operację z onkologicznego punktu widzenia [19]. Zabieg ten ma jednak przewagę nad resekcją z powodu nefrologicznych następstw, szczególnie u chorych ze wskazaniami bezwzględny do NSS (jedyna nerka, guz obustronny jednoczasowy) [7]. Od 5-6 lat przyjmuje się, że to nie szerokość marginesu chirurgicznego decyduje o wyniku operacji, ale jego czystość onkologiczna [7,20].

W analizowanej grupie odsetek ekskawacji był wyższy w I, a resekcji w II i III grupie operowanych, co jest zrozumiałe,

bowiem wszyscy chorzy po L NSS byli z I grupy. W I i II grupie czas przeżycia był wyższy po ekskawacji, odwrotnie w III grupie po resekcji. Odsetek progresji i zgonów nie różnił się istotnie w I i II grupie, a w III po ekskawacji był trzykrotnie wyższy niż w I i w II grupie. Nie wykazano również wpływu rodzaju NSS na odsetek niewydolności nerek: 7,2% po resekcji i 5,6% po ekskawacji.

Aroon i wsp. ocenili, że w ostatnich dziesięciu latach ukażało się 275 prac anglojęzycznych na temat L NSS. Zbiorcze podsumowanie pozwoliło ocenić pięcioletnie przeżycie ogólne na 84% a swoiste nowotworowo na 100% [9].

Jest to dość wyraźne potwierdzenie, że metoda ta spełnia warunki operacji z wyboru u chorych z guzem nerki do 3 cm średnicy. Pozwala ona oszczędzić nie tylko mięsz operowanej nerki, ale i samego chorego, bez uszczerbku dla jego onkologicznej radykalności. Wyniki uzyskane w grupie dwudziestu dziewięciu chorych po L NSS potwierdzają te spostrzeżenia. Na pytanie, czy L NSS jest równie skuteczny w guzach pT_{1b} i pT_2 , trzeba będzie poczekać do czasu opublikowania pięcio- i dziesięcioletnich wyników większych zbiorowości.

Wnioski

1. Wielkość guza nerki pT_1 u chorych po NSS wpływa istotnie statystycznie na wzrost odsetka progresji i zgonów oraz niewydolności nerek.

2. W guzach powyżej 3 cm czynnikami podwyższającymi ryzyko progresji i zgonu po NSS są: objawowy przebieg choroby, wskazania przymusowe do operacji, niski stopień dojrzałości komórkowej guza oraz typ raka jasnokomórkowego.

3. Przekroczeniu przez guz granicy 5 cm średnicy towarzyszy wyższa progresja i spadek odsetka sześciolletnich przeżyć, szczególnie wśród mężczyzn po ekskawacji, w guzach G2 i G3-4, jak i w przypadku raka jasnokomórkowego.

Piśmiennictwo / References

1. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS et al: *Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience*. J Urol 2004, 171, 2181-2185.
2. Jacobssohn K, Sanchez-Ortiz R, Matin S et al: *Partial nephrectomy is safe and efficacious for pathologic stage T2-T3b renal cell carcinoma*. Urology 2006, 68, Abstr. PD-08.01.
3. Leibovich BC, Blute ML, Chevillet JC et al: *Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy*. J Urol 2004, 171, 1066-1070.
4. Zisman A, Pantuck AJ, Chao D et al: *Reevaluation of the 1997 TNM classification for renal cell carcinoma: T1 and T2 cutoff point at 4.5 rather than 7 cm. better correlates with clinical outcome*. J Urol 2001, 166, 54-58.
5. Carini M, Minervini A, Lapini A et al: *Simple enucleation for the treatment of renal cell carcinoma between 4 and 7 cm in greatest dimension: progression and long-term survival*. J Urol 2006, 175, 2022-2026.
6. Remzi M, Ozsoy M, Klingler HC et al: *Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less in diameter*. J Urol 2006, 176, 896-899.
7. Fryczkowski M, Kupilas A, Paradysz A, Szczębara M: *Próby oceny czynników ryzyka wystąpienia niewydolności nerki u chorych z guzem nowotworowym jedynej nerki po operacji organooszczędzającej (NSS)*. Urol Pol 2007, 60, 25-29.

8. Ljungberg B, Joanssen H, Stenling R: *Prognostic factors in renal cell carcinoma*. Int Urol Nephrol 1988, 20, 115-121.
9. Aron M, Gill IS: *Minimally invasive nephron-sparing surgery (MINSS) for renal tumours part I: laparoscopic partial nephrectomy*. Eur Urol 2007, 51, 337-346.
10. Eschwege P, Saussine C, Steichen G et al: *Radical nephrectomy for renal cell carcinoma 30 mm. or less: long-term follow results*. J Urol 1996, 155, 1196-1199.
11. Nguyen MM, Gill IS, Ellison IM: *Survival from cell carcinoma has improved beyond that expected by decreasing tumor size. Trends from the SEER programs*. J Urol 2006, 173 suppl. 4, Abstr. 727.
12. Nguyen MM, Stain RJ, Hafron JM et al: *The metastatic potential of small renal cancers is higher than previously believed*. J Urol 2007, 177, suppl. 4 Abstr. 501
13. Lee K, Kwon J, Kim E et al: *The impact of tumor associated symptoms the prognosis of the patients with renal cell carcinoma*. Urology 2006; 68 suppl. 5a. Abstr. UP. 01.26.
14. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB et al: *Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors*. J Urol 2000, 163, 426-430.
15. Pahernik S, Ziegler S, Roos F: *Small renal tumors: correlation of clinical and pathological features with tumor size*. J Urol 2007, 178, 414-417.
16. Fryczkowski M, Potyka A, Paradysz A. et al: *Kliniczne i prognostyczne znaczenie organooszczędzających operacji*. Ann Ac Med Siles 2003, 59, 95-101.
17. Frank I, Blute ML, Cheville JC et al: *Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size*. J Urol 2003, 170, 2217-2220.
18. Eggener SE, Rubenstein JN, Smith ND et al: *Renal tumors in young adults*. J Urol 2004, 171, 106-110.
19. Lapini A, Serni S, Minervini A et al: *Progression and long-term survival after simple enucleation for the elective treatment of renal cell carcinoma: experience in 107 patients*. J Urol 2005, 174, 57-60.
20. Breda A, Stepanian SV, Liao J et al: *Positive margins in laparoscopic partial nephrectomy in 855 cases: a multi-institutional survey from the United States and Europe*. J Urol 2007, 178, 47-50.

Adres do korespondencji / Correspondence

Mieczysław Fryczkowski
Klinika Urologii ŚAM
ul. 3 Maja 13/15
41-800 Zabrze
tel. (032) 251 23 62
piotr.bryniarski@neostrada.pl

The presence and structure of circulating immune complexes in patients with renal cell cancer

Ryszard Gołda¹, Wojciech Jóźwicki², Grzegorz Przybylski³, Zbigniew Wolski⁴, Jan Domaniewski², Małgorzata Wyszomirska¹, Jacek Michałkiewicz¹

¹Department of Immunology, The Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz Nicolaus Copernicus University in Toruń

²Department of Tumour Pathology, The F. Łukaszczyk Oncology Center in Bydgoszcz

³Department of Respiratory Medicine and Tuberculosis, The Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz Nicolaus Copernicus University in Toruń

⁴Department of General, Oncologic and Pediatric Urology, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz Nicolaus Copernicus University in Toruń

Key words

renal cell carcinoma ► RCC ► circulating immune complexes ► RCC immunology ► cancer-derived atypical proteins

Summary

The aim of the study. The detection, measurement and characterisation of circulating immune complexes (CIC) in tumour patients have shown both good and poor correlation with the progression of the disease. The origin of antigens consisting immune complexes in sera of examined cancer patients is unknown. Perhaps they are antigens specific for the cancer progress.

Material and methods. The level as well as the characterisation (molecular mass) of the circulating immune complexes was estimated in the serum of 52 patients with renal cell cancer (G1 – 18, G2 – 21, and G3 grade – 13 patients), by means of polyethylene glycol (PEG) precipitation test.

Results. The results were compared to the group of 45 healthy men. Elevated levels of CIC were observed in 44.2% of the patients with renal cell cancer. No seropositivity for CIC was observed in the control group. An increase in the seropositivity for CIC was observed in the patients with higher grade of renal cell cancer: the proportions of seropositive patients in the group of patients with G1, G2 and G3 phase of the disease were 27.7%, 52.4% and 53.8% appropriately. Molecular weight of the proteins of CIC was studied by SDS/PAGE and showed 28 bands of MW 20 – 231 kDa. The CIC originated from patients with renal cancer consisted of the proteins which were absent in healthy persons.

Conclusions. Hence, the determination as well as the analysis of atypical proteins in the CIC, resulted from carcinogenesis, may improve a diagnostic procedure.

Introduction

The level and characteristics of circulating immune complexes (CIC) present in the sera of tumour patients have shown both good, and poor correlation with the disease progress [1,2,3,4,5,6,7,8,9,10]. As far as prognosis is concerned many authors have observed a variety of findings, ranging from partial to very good correlation between CIC levels and prognosis in the disease [1,2,11,12,13,14,15]. For example, melanoma tumor-associated antigen (TAA) containing CIC was detected in 75% of patients with recurrence of the disease, as compared to their absence in 71% of the patients, who remained disease-free [16]. Mavligit and Stuckey have found the presence of CEA in CIC isolated from the serum of colorectal patients [17]. It has been demonstrated that detection of antigen-specific CIC in the sera of cancer patients may provide an approach for more precise defining of the nature of tumour antigens that is important for immune prognosis [11,18,19,20]. The detailed characterisation of CIC should enable both detection as well as identification of their antigenic components [18,19,21,22,23,24].

Objective

The aim of this study was to separate and determine the antigenic components of CIC isolated from the sera from 52 patients with renal cell cancer.

Materials and methods

Patients

We assayed the serum samples originated from 18 patients with renal cell carcinoma in differentiation G-1, 21 with G-2 and 13 with grade G-3. Mean age of 52 cancer patients was 61.5 ± 9.5 yr. Control group consisted of the sera samples taken from 45 healthy men aged between 25 and 69 (41.1 ± 10.8 years).

CIC assays by PEG-test

Serum samples (2 ml) were diluted in 2 ml of 7% PEG-6000 solution in borate buffer (0.1 M, pH 8.4). The samples were incubated at 4°C for 18 h and centrifuged at 15.000g for 30 min at the same temperature. The supernatant was decanted and the precipitate was washed with the 3.5% PEG-6000 solution in borate buffer, suspended in 2ml of 0.1M NaOH and incubated at 25°C. After 30 min, the optical density was read on a LKB spectrophotometer at 280 nm (0.1 optical density unit was read as 0.07 g/dm³ of CIC protein). The results were considered as positive when optical density value was higher than 0.130 (0.112+0.018) (mean value ± 0.018 observed in 45 healthy men) [25-27].

CIC isolations

The quantity of 0.5 ml of patient serum was incubated with 0.5 ml of 7.5% PEG in borate buffer (0.1M, pH 8.4) for 24 hour at 4°C.

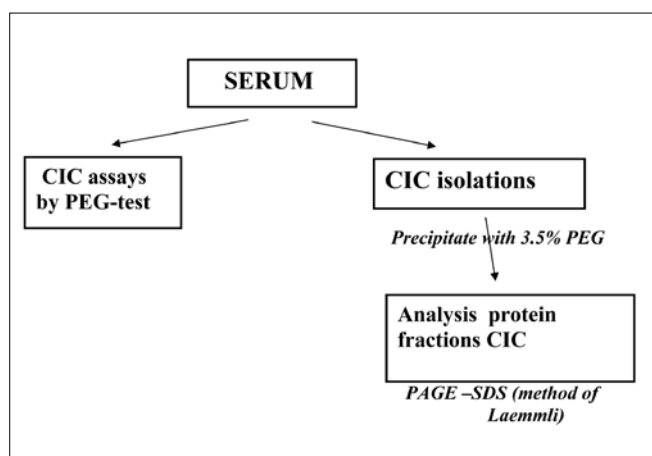


Fig. 1. The methods of characterizations of circulating immune complexes in human serum.

The precipitate was then washed twice with 3.5% PEG in borate buffer, centrifuged at 2500 rpm for 20 min. at 4°C and subsequently resuspended in a volume of 0.5 ml PBS [11]. The CIC suspension in PBS was then diluted in the borate buffer and used for polyacrylamide gel electrophoresis.

Gel electrophoresis and silver staining

The nature of the protein present in CIC was studied by SDS-PAGE gel electrophoresis, according to the method of Laemmli [28]. The CIC sample in PBS was diluted 1:1 in the TRIS-HCl buffer of pH 6.8, (1% glycerol, 6% SDS, 5% 2-mercaptoethanol, 0.05% bromophenol blue), then heated at 100°C for 3 min. and subsequently applied to the plate composed of a stacking gel (3% acrylamide) and resolving gel

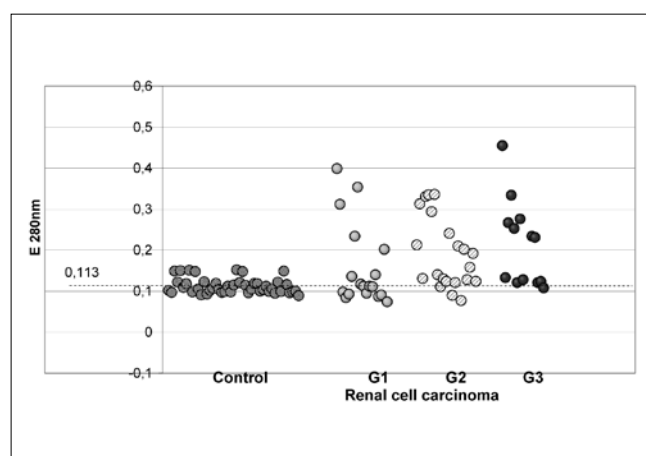


Fig. 2. Level of circulating immune complexes in the normal serum and the renal cell carcinoma.

(11% acrylamide). Approximate molecular weights were estimated by comparison with standard protein markers (MW-SDS-200-SIGMA). At the end of the electrophoretic run, the proteins were stained with Coomassie brilliant blue R250 and silver [29].

Data analysis

Statistical analysis of data was done by Student's t-test.

Results

PEG test from cancer and normal serum samples

The CIC level was studied in the sera of 52 patients and 45 healthy men by means of PEG test; CIC-protein level are presented on Fig.2. In a normal serum mean optical density as measured at 280 nm was 0.113 (0.091 g/l CIC protein). The concentration of CIC in patients with renal cell cancer was significantly higher. The analysis of 52 cancer serum samples divided according to cancer differentiation grade showed the following mean concentration values: 0.158 ±0.1 g/l (P<0.01) in stage G-1; 0.19 ±0.086 g/l (P<0.01) in stage G-2 and 0.214 ±0.104 g/l (P<0.01) in stage G-3 (Fig.2). The percentage of CIC positive patients in the G-1, G-2, and G-3 groups was as follows: 27.7% in G-1 (elevated in 5 of 18 patients), 52.4% in G-2 (elevated in 11 of 21 patients), and 53.8% in G-3 (elevated in 7 of 13 patients). In general, an increase in the level of CIC was observed in 23 out of 52 patients with renal cell cancer (44.2%).

SDS-PAGE analysis of CIC originating from control and cancer serum

The distribution and frequency of appearance of the protein fractions in the CIC of control sera showed 21 bands of molecular weight between 22 and 198 kDa (Table I). This mode of the bands distribution was highly reproducible. In contrast, the protein fractions of CIC obtained from sera of tumour patients showed up to 28 bands of molecular weight between 20 and 231 kDa. The results, showing the distribution of atypical proteins in relation to molecular weight are displayed in the Fig.3. Their frequency is shown in the Table II.

Discussion

The results presented in this paper indicated that 44.2% of renal cell carcinoma patients under study had an increase

Table I. SDS-PAGE characterisation of CIC in control group (n=45).

| | MW range (kDa) | Frequency | Percentage (%) |
|-----|-----------------|-----------|----------------|
| 1. | 198 | 21/45 | 46.7 |
| 2. | 180 | 45/45 | 100 |
| 3. | 151 | 30/45 | 66.6 |
| 4. | 119 | 26/45 | 57.7 |
| 5. | 106 | 21/45 | 46.6 |
| 6. | 89 | 35/45 | 77.8 |
| 7. | 80 | 45/45 | 100 |
| 8. | 76 | 45/45 | 100 |
| 9. | 73 | 45/45 | 100 |
| 10. | 66 | 45/45 | 100 |
| 11. | 61 | 45/45 | 100 |
| 12. | 55 | 45/45 | 100 |
| 13. | 47 | 45/45 | 100 |
| 14. | 42 | 27/45 | 60 |
| 15. | 35 | 45/45 | 100 |
| 16. | 30 | 45/45 | 100 |
| 17. | 29 | 45/45 | 100 |
| 18. | 26 | 45/45 | 100 |
| 19. | 25 | 45/45 | 100 |
| 20. | 23 | 45/45 | 100 |
| 21. | 22 | 45/45 | 100 |

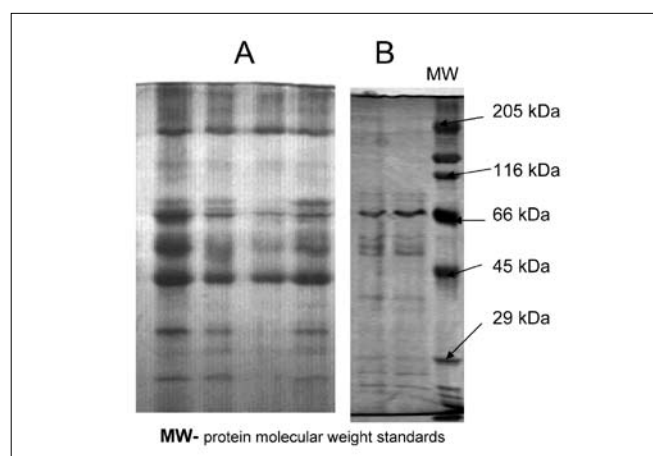


Fig. 3. SDS-PAEG of circulating immune complexes fractions from serum of patients with renal cell carcinoma (A) and control group (B).

in the level of CIC in the serum. The values described here are higher than those reported by other researchers. Sakai and Kato have found considerably lower percentage (18.8%) of tumour patients with increased level of CIC [8]. However, they have examined much smaller group of patients that makes quite difficult to compare their results with those obtained by us. Additionally, they indicated on the relation between the level of CIC and the size of tumor, its invasive propensity, and the level of its virulence [6]. The results of this work are consistent with our observations concerning both an increase in the level of CIC in the patients with prostate cancers as well as the different molecular weight of CIC proteins that in turn was depending on the stage of cancer [11,12].

The origin of the antigens present in CIC originated from cancer patients is unknown [11,14,18]. Perhaps the composition of the antigens in CIC is related to the level of the cancer progress [24]. In 1991 Wiederkehr and Bueler [20] carried out a comparative electrophoresis of immune complexes, isolated from sera of healthy persons and persons with cancer. It turned out that the protein profiles in electrophoretic sections of control group were similar, but there were some small quantitative differences. In the available literature we did not find any work concerning the electrophoretic analysis of CIC present in the sera of prostate cancer patients, so it is hard to compare our results with the results of others.

We have found so far only one paper dealing with an analysis of the protein fractions present in the CIC [18] originated from cancer patients. The authors examined CIC isolated from the sera of patients with colon cancer, pancreas cancer, stomach cancer and melanoma. In the most cases the existence of a few common proteins were found the CIC fractions: 1) for the albumin (64-72 kDa), 2) for the heavy immunoglobulins chains (52-61 kDa) and, 3) for the light immunoglobulins chains (24-28 kDa). The results of this work are consistent with the results previously described by others. Bartoloni and others [18] indicated on the presence of atypical protein fractions with molecular weight ranging from 29-33 kDa to 78-88 kDa found in the serum of colon, pancreas and stomach cancer patients. Additionally, a protein fraction of molecular mass of 99 kDa was defined only in the sera of colon cancer patients. In the CIC originated from the serum of melanoma patients the atypical protein fractions with molecular weight of 30-49 kDa and 71-76 kDa were found [18]. By comparison, our results dealing with

Table II. SDS-PAGE characterisation of CIC of renal cell carcinoma (n=52).

| | MW range (kDa) | Frequency | Percentage (%) |
|-----|----------------|-----------|----------------|
| 1. | 231 | 52/52 | 100 |
| 2. | 198 | 52/52 | 100 |
| 3. | 180 | 52/52 | 100 |
| 4. | 151 | 43/52 | 82.7 |
| 5. | 124 | 27/52 | 51.9 |
| 6. | 106 | 47/52 | 90.4 |
| 7. | 102 | 20/52 | 38,5 |
| 8. | 95 | 44/52 | 84.6 |
| 9. | 92 | 20/52 | 38.5 |
| 10. | 89 | 52/52 | 100 |
| 11. | 82 | 52/52 | 100 |
| 12. | 80 | 52/52 | 100 |
| 13. | 76 | 52/52 | 100 |
| 14. | 73 | 52/52 | 100 |
| 15. | 66 | 52/52 | 100 |
| 16. | 61 | 52/52 | 100 |
| 17. | 55 | 52/52 | 100 |
| 18. | 45 | 52/52 | 100 |
| 19. | 39 | 52/52 | 100 |
| 20. | 35 | 35/52 | 67.3 |
| 21. | 33 | 27/52 | 51.9 |
| 22. | 31 | 47/52 | 90.4 |
| 23. | 30 | 52/52 | 100 |
| 24. | 28 | 52/52 | 100 |
| 25. | 26 | 52/52 | 100 |
| 26. | 25 | 52/52 | 100 |
| 27. | 22 | 52/52 | 100 |
| 28. | 20 | 45/52 | 86.5 |

renal cancers indicated on the presence of 28 protein fractions of molecular weight ranging from 20 kDa to 231 kDa. Thus, the number of protein fractions obtained by us was much higher as compared to the results of Bartoloni's work. This may depend on much more sensitive technique (silver method) used by us for the detection of protein fraction present in CIC (sensitivity 1-10 ng). This technique is much better than the classical method of Coomassie Brilliant Blue R-250, with sensitivity ranging from 1-10 μ g [29]. The electrophoretic analysis of isolated CIC originated from serum of renal cell cancer patients indicated on the presence of 10 atypical protein fractions. Molecular masses of these fractions were as follow: 20,31,33,39, 82,92,95,102,124 and 231 kDa.

Conclusions

The elevated levels of CIC are present in the sera of tumor patients. The level of CIC partly depends on the histological grade of malignancy. Thus, determination of CIC levels can be helpful in prognosis, but cancer-derived atypical proteins present in CIC generated during the course of the cancer process still await analysis.

References

1. Aziz M, Akhar S, Malik A, Evaluation of cell-mediated and circulating immune complexes as prognostic indicators in cancer patients. *Cancer Detect Prev*, 1998, 22, 87-99.
2. Dass TK, Aziz M, Rattan A: Prognostic significance of circulating immune complexes in cancer patients. *Jpn J Cancer Res*, 1991, 82, 1284-1294.
3. Gendek-Kuboak H, Grzegorzczak J, Genek EG, Kowalski ML, Bener J: Preoperative levels of serum immunoglobulins, circulating immune complexes and complement proteins in patients with different types neoplasms. *Arch Immunol Ther Exp*, 2001, 49, 89-95.
4. Gołda R, Wolski Z, Wyszomirska-Gołda M et al: The presence and structure of circulating immune complexes in patients with prostate tumors. *Med Sci Monit* 2004, 10, 123-127.
5. Gołda R, Wolski Z, Wyszomirska-Gołda M et al: Assay, isolation and characterisation of circulating immune complexes from serum of urinary bladder carcinoma patients. *Polish Journal of Urology*, 2005, 1, 43-46
6. Kobayashi K, Umeda T, Akaza H, Niiijima T, Aikawa T: Circulating immune complexes in patients with bladder cancer and other malignancies of the urogenital tract. *Urol Int* 1984, 39, 232-235.
7. Mathin AA, Smoliagin AI: A comparative evaluation of the immune status of patients with squamous-cell cancer of the oral mucosa at different stages of combined treatment. *Stomatologija Mosk*, 2000, 3, 29-32.
8. Sakai S, Kato N, Ito Y et al: Detection of circulating immune complexes by polyethyleneglycol precipitation complement consumption test in urological malignant diseases. *Hinyokika Kiy*, 1984, 30, 1611-1617.
9. Tomasevic Z, JEL S: Circulating immune complexes in advanced Hodgkin's disease, qualitative analysis and prognostic significance. *Arch Immunol Ther Exp*, 2000, 48, 195-200.
10. Vlock DR, Schantz SP, Fisher SG et al: Clinical correlates of circulating immune complexes and antibody reactivity in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1993, 12, 2427-2433.
11. Babaian RJ, Watson DA, Jones JM: Immune complexes in urine and serum of patients with bladder cancer. *J Urol* 1984, 131, 463-466.
12. Bhatti R, Shaw M, RAY P: Inhibition of sensitised leukocyte's in vitro reactivity by circulating immune complexes in prostate cancer. *Experientia* 1987, 43, 916-917.
13. Chester SJ, You-Pin LIM, Vezeridis MP, Hixon DC: Improved detection of the early stages of colon cancer by determining both free circulating and immune complex-bound antigens reactive with monoclonal antibody. *Cancer Res* 1994, 54, 3974-3978.
14. Phillips TM: Immune complex assays, diagnostic and clinical application. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1989, 27, 237-264.
15. Skaarup P, Jensenius JC, Bramdslund I et al: Association of circulating immune complexes with glomerular proteinuria in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Eur Urol* 1984, 10, 249-253.
16. Wong JM, Gupta RK, Morton DL: Serial determinations of melanoma tumour-associated antigen and antibody in-patients with stage I melanoma. *Arch. Surg* 1986, 121, 1342.
17. Mavlight GM, Stuckey S: Colorectal carcinoma. Evidence for circulating CEA-anti-CEA complexes. *Cancer* 1983, 52, 146.
18. Bartoloni C, Guidi L, Pili R et al: Assay, isolation and characterisation of immune complexes from serum of gastrointestinal cancer, stage III and IV melanoma and chronic inflammatory bowel disease patients. *Oncology* 1993, 50, 27-34,
19. Habal N, Gupta RK, Bilchik AJ et al: TA90-IC, a new marker for advanced colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2000, 7, 352-356.
20. Wiederkehr F, Bueler MR, Vonderschmitt DJ: Chromatographic and electrophoretic studies of circulating immune complexes in plasma. *J Chromatogr* 1991, 566, 77-87.
21. Gupta RK, Morton DL: Prognostic value of a 90kD subunit containing glycoprotein tumor-associated antigen specific immune complexes in lung cancer patients. *Dis Markers* 1994, 12, 51-61.
22. Hoffman WL, Kelly PJ, Ruggles AO: Characterization of immune complex components by dot blot analysis. *Analytical Biochemistry* 1992, 207, 44-50.
23. Nelsen MB, Nyhus JK, Oravec-Wilson KI, Barbera-Guille ME: Tumor cells express FcγRI which contributes to tumor cell growth and a metastatic phenotype. *Neoplasia* 2001, 3, 115-125.
24. Theofilopoulos AN: Immune complexes in cancer. *N Engl J Med* 1982, 307, 1208-1209.
25. Gołda R, Wyszomirska-Gołda M, Przybylski G, Józwicki W: Assay, isolation and characterisation of circulating immune complexes from serum of patients with lung cancer in the city population. *Polish Journal of Environmental Study* 2005, 14, 114-118.
26. Haskova V, Kaslik J, Riha I et al: Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethyleneglycol precipitation. *Z Immun Forsch* 1978, 154, 399.
27. Madaliński K, Burczyńska B, Heermann H, Uy A: Analysis of viral proteins in circulating immune complexes from chronic carriers of hepatitis B virus. *Clin Exp Immunol* 1991, 84, 493-500.
28. Laemmli UK: Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 1970, 22, 680-685.
29. De Moreno MR, Smith JF, Smith RV: Silver staining of proteins in polyacrylamide gels. Increased sensitivity through a combined coomassie blue-silver stain procedure. *Analytical Biochemistry* 1985, 151, 466-470.

Source of support: This work was supported in part by a research grant from The Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland (BW 127/97, BW 44/2007).

Acknowledgment. To Kazimierz Madaliński, Professor, for English revision of the manuscript.

Correspondence

Ryszard Gołda
 Department of Immunology
 The Ludwik Rydygier Collegium Medicum
 Curie-Skłodowska 9
 85-095 Bydgoszcz
 Phone (052) 585 35 78
 goldar@cm.umk.pl

Guz Wilmsa u dorosłych – leczenie i rokowanie w świetle własnych doświadczeń

Wilms' tumor in adults – treatment and prognosis according to own experience

Dominika Makota¹, Romuald Zdrojowy¹, Krystyna Sawicz-Birkowska², Janusz Dembowski¹, Michał Wróbel¹, Tomasz Szydełko¹, Anna Kołodziej¹, Monika Bonczyk¹, Bartosz Małkiewicz¹

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

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

Słowa kluczowe/key words

nerka ► guz Wilmsa ► dorośli ► leczenie ► SIOP ► NWTs
kidney ► Wilms' tumour ► adults ► treatment ► SIOP ► NWTs

Streszczenie

Guz Wilmsa, typowy nowotwór wieku dziecięcego, bardzo rzadko występuje u dorosłych. Długo panowało przekonanie, że rokowanie u dorosłych jest znacznie gorsze niż u dzieci. Ostatnie doniesienia dowodzą, iż zastosowanie terapii opartej na protokołach dziecięcych, dostosowanej do ściśle zdefiniowanych grup ryzyka, znacznie poprawia wyniki leczenia. Przedstawiamy jak ewoluowały poglądy na leczenie guza Wilmsa u dorosłych oraz wnioski z własnych doświadczeń w tym zakresie.

Summary

Wilms' tumor, one of the most common solid tumor in childhood, occurs very rarely in adults. For a long time it was considered that by contrast to Wilms' tumour in children prognosis in adults is much worse. Last reports suggested that the use of therapeutic protocols similar to those applied in children and the use of therapy according to well-defined risk groups led to improvement in outcomes in adults. We present evolution of treatment modalities and our experience in this field.

Wprowadzenie

Częstość występowania guza Wilmsa według badania EUROCARE z 2006 roku u pacjentów powyżej szesnastego roku życia wynosi zaledwie 0,19/milion/rok [1]. Do tej pory udokumentowano jedynie około trzystu przypadków tego nowotworu u dorosłych, co stanowi 0,5-9,2% ogólnej liczby nerczaków zarodkowych [2].

Długo uważano, że w przypadku guzów Wilmsa rokowanie u dorosłych jest znacznie gorsze niż u dzieci [3,4]. Dlatego w wielu ośrodkach panowało przekonanie, że leczenie dorosłych powinno być bardziej agresywne [5,6]. Niestety ze względu na rzadkość występowania nerczaka u dorosłych do tej pory nie ustalono jednolitych wytycznych terapii. Ostatnio pojawiające się doniesienia, w których oceniane są stosunkowo duże grupy pacjentów, dowodzą jednak, że zastosowanie schematów terapeutycznych podobnych do pediatrycznych prowadzi do uzyskania wyników leczenia zbliżonych do osiągniętych u dzieci [7,8]. Te zaskakujące (w porównaniu z poprzednimi) rezultaty tłumaczy się tym, że niepowodzenia leczenia wcześniej opisywanych pacjentów związane były z przekonaniem o odmienności biologicznej nerczaka u dorosłych, a przez to stosowaniem nieadekwatnego leczenia. Duże znaczenie miał też brak wiedzy i wytycznych na temat postępowania po rozpoznaniu guza Wilmsa u dorosłych [1].

W Klinice Urologii i Onkologii Urologicznej AM we Wrocławiu opisano do tej pory trzy przypadki guza Wilmsa u dorosłych: dwa w 1979 roku [2] i jeden w 1988 r. [9]. Przedstawiamy dwa kolejne, które rozpoznano w latach 2001 i 2004.

Pacjenci

Pacjent I. 25-letnia kobieta została skierowana do Kliniki z powodu guza nerki prawej, rozpoznanego przypadkowo podczas USG w 28. tygodniu ciąży. Do Kliniki zgłosiła się w kwietniu 2001 roku, po urodzeniu w 38. tygodniu ciąży zdrowego dziecka. Badania laboratoryjne fizykalne oraz RTG klatki piersiowej nie wykazały nieprawidłowości. Badanie ultrasonograficzne i TK (TK – tomografia komputerowa) wykazało natomiast obecność guza normodensyjnego w dolnym biegunie nerki prawej o wymiarach 5 x 4 x 5 cm.

Wykonano nefrektomię radykalną prawostronną przezotrzewnową z limfadenektomią i adrenalektomią. W badaniu histopatologicznym rozpoznano: nephroblastoma typ blastomatyczny z regularną blastemą bez cech atopii, o korzystnej budowie histopatologicznej – FH (FH – favorable histology), inaczej – o niskim stopniu złośliwości. Stwierdzono naciekanie na wnękę nerki, wrastanie w naczynia wnęki nerki oraz

Tab. I. Charakterystyka pięciu pacjentów z guzem Wilmsa.

Table I. Reported cases of five adult Wilms' tumour.

| Płeć, wiek, rok rozpoznania | Rozpoznanie, stopień zaawansowania wg SIOP | Leczenie | Rezultaty |
|-----------------------------|---|--|--|
| Kobieta 52 l. 1979 | Nephroblastoma IV (2 przerzuty do płuca prawego i 1 do węzła chłonnego podobojczykowego lewego) | Nefrektomia radykalna chemioterapia (ACT-D, VCR, END, MXT) | Po chemioterapii całkowita remisja, po 3 mies. wznowa, po 6 mies. Zmarła |
| Kobieta 25 l. 1979 | Nephroblastoma II | Nefrektomia radykalna chemioterapia (ACT-D, VCR, MXT) Dalsze leczenie w DCO we Wrocławiu (chemioterapia i RT) | Po 29 latach obserwacji żyje bez wznowy |
| Kobieta 45 l. 1988 | Nephroblastoma typ blastomatyczny (FH) I | Nefrektomia radykalna chemioterapia (ACT-D, VCR) BCG terapia co 3 mies. przez 5 lat | Po 20 latach obserwacji żyje bez wznowy |
| Kobieta 25 l. 2001 | Nephroblastoma typ blastomatyczny (FH) II | Nefrektomia radykalna chemioterapia (ACT-D, VCR) x 6 RT 30.6 Gy w 17 frakcjach | Po 7 latach obserwacji żyje bez wznowy |
| Mężczyzna 25 l. 2004 | Nephroblastoma typ sarkomatyczny (UH) III | Chemioterapia neoadj.(VCR, ADR, CDDP, ACT-D) x 3 Nefrektomia radykalna, chemioterapia (VCR, ADR, CDDP, ACT-D) x 3 RT 30.6 Gy | Po 30 miesiącach rozsiana wznowa. Zmarł |

UH – unfavorable histology, MXT – mitoksantron, END – endoksan, RT – radioterapia, DCO – Dolnośląskie Centrum Onkologii

zatory nowotworowe w świetle licznych naczyń krwionośnych. Nadnercze i węzły chłonne bez zmian nowotworowych. Zastosowano leczenie dodatkowe: winkrystynę i doksorubicynę w sześciu kursach oraz radioterapię w dawce 30.6 Gy w siedemnastu frakcjach na łożę guza.

Pacjentka żyje bez cech wznowy, w dobrym stanie.

Pacjent II. 25-letni mężczyzna zgłosił się na do Kliniki w październiku 2004 roku w celu przeprowadzenia badań diagnostycznych i leczenia z powodu rozpoznanego badaniem USG guza nerki prawej, potwierdzonego TK (ryc. 1). Ze względu na młody wiek pacjenta i nietypowy obraz guza w USG wykonano biopsję tru-cut zmiany w nerce i uzyskano wstępne rozpoznanie – nephroblastoma. Zastosowano neoadjuwantowe leczenie: trzy kursy winkrystyny, adriblastyny, aktynomycyny D i cisplatyny, uzyskując częściową remisję zmian węzłowych. Następnie wykonano radykalną nefrektomię prawostronną przezotrzewnową z limfadenektomią i ewakuowano czop nowotworowy z żyły czczej dolnej. Wynik badania histopatologicznego – nephroblastoma typ sarkomatyczny. Histopatolog określił typ guza jako niekorzystny histopatologicznie. Cała nerka zajęta była przez guz z licznymi ogniskami martwicy i przestrzeniami torbielowatymi, wytwarzała czop wrastający do żyły czczej dolnej. Naciek nowotworowy nie przekraczał powięzi Geroty. Węzły chłonne były bez zmian nowotworowych. Po okresie rekonwalescencji pacjent otrzymał trzy kolejne kursy chemioterapii: VCR (winkrystyna), ADR (doksorubicyna, inaczej adriblastyna), ACT-D (aktynomycyna D), CDDP (cisplatyna) oraz radioterapię w dawce 30.6 Gy w siedemnastu frakcjach na łożę po guzie i węzły chłonne.

Dwa i pół roku po rozpoczęciu leczenia w kontrolnej TK klatki piersiowej i jamy brzusznej wykazano podejrzenie rozsianej wznowy. Badanie PET (pozytronowa tomografia emisyjna), wykonane w marcu 2007 r., potwierdziło obecność zmian (ryc. 2). Pacjenta skierowano do Centrum Onkologii w Warszawie, gdzie zalecono chemioterapię według schematu IE/PEC (ifos-

famid, etopozyd/cisplatyna, epirubicyna, cyklofosfamid), sześć kursów co trzy tygodnie.

Chory zmarł w marcu 2007 po otrzymaniu pierwszego kursu chemioterapii.

Dyskusja

Guz Wilmsa zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, cechuje się identycznym obrazem histopatologicznym i wspólnym pochodzeniem z nieodróżnianej blastemy nerkowej [6], a w jego powstawaniu biorą udział takie same patomechani-



Ryc. 1. Pacjent II. TK jamy brzusznej przed leczeniem: guz obejmujący nerkę prawą o wymiarach 15 x 12 cm z ogniskami rozpadu, bez obrazu prawidłowej struktury nerki; obecność w żyłę czczej dolnej czopa nowotworowego sięgającego ponad żyły wątrobowe; poszerzenie żyły nerkowej lewej do 12 mm; powiększone do 5 cm węzły zaotrzewnowe wokół żyły czczej dolnej; prawy płąt wątroby uciśnięty od dołu przez zmianę w nerce prawej; nerka lewa prawidłowa; pozostałe narządy jamy brzusznej bez zmian.

Fig. 1. Patient II. CT of the abdomen before treatment: heterogeneous lesion of 15 x 12 cm located in the right renal fossa, without normal renal parenchyma; the renal vein dilated to 12 mm with a mass inside and the thrombus in the inferior caval vein extending over hepatic veins; retroperitoneal lymph nodes enlargement to 5 cm in the greatest dimension; the right lobe of the liver was pressed and displaced up to diaphragm. The left kidney and other organs were normal.

zmy na poziomie molekularnym [10]. Mimo to przez wiele lat panowało przekonanie, że nowotwór ten ma inne właściwości biologiczne u dorosłych niż u dzieci. Uważano, że u dorosłych jest bardziej agresywny, gorzej odpowiada na leczenie i rokowanie jest znacznie gorsze. Wnioski te wyciągano opierając się na wynikach obserwacji pacjentów, publikowanych w latach osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku oraz wcześniejszych. Wskaźnik przeżycia w tych doniesieniach wynosił od 18% do 27% [3,5].

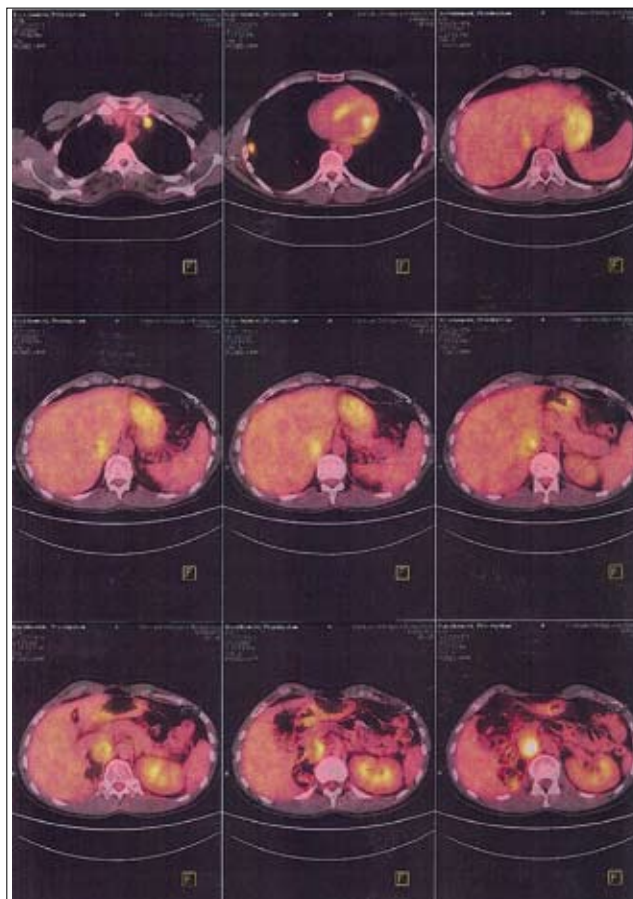
Niektórzy niekorzystne prognozy wiązali z większym odsetkiem zaawansowanych stadiów wśród dorosłych [11]. Stopień III i IV występuje u 50% pacjentów dorosłych i u 30% dzieci. Choroba przerzutowa dotyczy 29% dorosłych i 10% dzieci [5]. Porównanie rezultatów leczenia w tych samych stopniach zaawansowania wykazało jednak, że wyniki osiągnięte u dorosłych są gorsze [5]. Byrd i wsp. porównali rezultaty leczenia swoich pacjentów z wynikami chirurgów dziecięcych: trzyletnie wskaźniki przeżycia łącznie dla stopni I i II wynosiły 48%, a dla stopnia IV – 11%. U dzieci w takich samych grupach odpowiednio 87% i 53%. W związku z tymi doniesieniami powstała hipoteza, że guz Wilmsa u dorosłych wymaga bardziej agresywnego leczenia niż u dzieci i konieczne będzie opracowanie nowego schematu terapeutycznego.

Wspominani wcześniej autorzy raportu NWTs (The National Wilms' Tumor Study) z 1982 roku (Byrd i wsp.) leczili trzydziestu jeden dorosłych stosując schemat pediatryczny. Uzyskano 24% trzyletnich przeżyć. Autorzy uznali, że te dużo gorsze od dziecięcych wyniki świadczą, iż dorośli powinni być leczeni agresywnie i zaproponowali pooperacyjną trzylekową chemioterapię (ACT-D, VCR, ADR) i radioterapię na łożę guza niezależnie od stopnia zaawansowania choroby [5].

W kolejnym raporcie NWTs z 1990 roku, opublikowanym przez Arrigo i wsp., oceniano dwudziestu siedmiu pacjentów w wieku od 16 do 74 lat, leczonych w latach 1979-1987. Dwudziestu sześciu chorych przeszło nefrektomię radykalną, dwudziestu otrzymało radioterapię pooperacyjną, a dwudziestu pięciu chemioterapię. Arrigo ze współpracownikami pierwsi uzyskali znaczną poprawę wyników: trzyletnie przeżycia wyniosły 67%. Na zaproponowane przez nich wytyczne leczenie dla guzów FH składają się: sześciomiesięczna pooperacyjna dwulekowa chemioterapia (VCR, ACT-D) dla stopnia I oraz pooperacyjna trzylekowa chemioterapia (VCR, ACT-D, ADR) z radioterapią dla stopni II-IV [3].

Terenziani i wsp. (2004), oceniając grupę siedemnastu pacjentów z guzem Wilmsa w wieku od 16 do 29 lat wykazali słabą kompatybilność terapii dorosłych z terapią u dzieci. Wyniki w tej grupie były nadal niezadowolające – całkowite przeżycia 5- i 10-letnie wynosiły 62,4%, natomiast 5- i 10-letni czas wolny od choroby – 45,8%. Autorzy wiązali to z niewłaściwym i często niedostatecznym leczeniem. Zasugerowali, że zastosowanie strategii diagnostycznych i terapeutycznych wzorowanych na protokołach pediatrycznych oraz ścisła współpraca z chirurgami i onkologami dziecięcymi może zaowocować poprawą wyników u dorosłych pacjentów [11].

Doniesienia NWTs z 2004 roku (Kalapurakal i wsp.) oraz niemieckiej grupy GPOH (Society for Pediatric Oncology and Hematology), stosującej zalecenia SIOP 93-01 (SIOP – The International Society of Pediatric Oncology) z 2004 r. (Reinhard i wsp.) zmieniły całkowicie dotychczasowy punkt widzenia i potwierdziły przypuszczenia Terenziani. W obu tych badaniach



Ryc. 2. Pacjent II. PET/TK 30 miesięcy po rozpoczęciu leczenia – rozsznana wznowa: guz o średnicy 15 mm w 3 segmencie płuca lewego i dwie złane zmiany podopłucnowe o średnicy 12 mm w 9 segmencie płuca prawego; wzdłuż żyły głównej dolnej zlewające się nieregularne zmiany ogniskowe obejmujące śródwątrobowy odcinek żyły i schodzące do wysokości kręgu L2/3.

Fig. 2. Patient II. PET/CT 30 months after treatment – widespread relapse: tumour of 15 mm in the third segment of the left lung and two merged subpleural lesions of 12 mm in greatest dimension in the 9. segment of the right lung; merged, irregular masses along the inferior caval vein from intrahepatic part of the vena cava to the level of the 2-3. lumbar vertebrae.

uzyskano bardzo dobre rezultaty leczenia, stosując protokoły dziecięce [7,8].

Kalapurakal i wsp. obserwowali rezultaty leczenia dwudziestu trzech pacjentów w wieku 16-51 lat z guzem o korzystnej histopatologii (FH), zarejestrowanych w NWTs 4-5 [8]. Wszyscy przeszli radykalną nefrektomię, a następnie chemo- i radioterapię w zależności od stopnia zaawansowania według NWTs 4 i 5. Uzyskane wyniki to: 3- i 5-letni czas wolny od wznowy, wynoszący odpowiednio – 84,4% i 77,3%, 3- i 5-letnie przeżycia całkowite – po 82,6% oraz 3- i 5-letnie przeżycie specyficzne dla choroby – po 95,7%. Kalapurakal dołączył do analizy dwudziestu dwóch pacjentów spełniających kryteria tego badania z grupy opisywanej wcześniej przez Arrigo, uzyskując czterdziestopięciosobową grupę, leczoną w latach 1979-2001. Dla wszystkich tych pacjentów całkowite przeżycia wynosiły 82%, a wskaźnik przeżycia dla stopni I, II, III i IV odpowiednio – 100%, 92%, 70% i 73%. Autorzy zaproponowali wytyczne leczenie pooperacyjnego, oparte na raportach NWTs: dla stopni I i II FH dwulekowa chemioterapia (VCR, ACT-D) według regulaminu EE4A bez radioterapii, dla stopnia III i IV trzylekowa chemioterapia (VCR, ACT-D, ADR) według regulaminu DD4A oraz radioterapia na łożę po guzie, a także radioterapia przerzutów do płuc i wątroby [8].

Do badania SIOP 93-01/GPOH, prowadzonego przez Reinharda i wsp., włączono trzydziestu pacjentów w wieku od 16 do 62 lat. U wszystkich wykonano nefrektomię radykalną i zastosowano chemioterapię. Czterech pacjentów, u których guza rozpoznano na podstawie biopsji, dostało neoadjuwantową chemioterapię. Czternastu pacjentów otrzymało radioterapię. Czas wolny od choroby i całkowite przeżycia wynosiły odpowiednio 57% i 83% po średnio czteroletnim okresie obserwacji. Autorzy podkreślili, że dorośli nie wymagają bardziej agresywnej terapii niż dzieci i powinni być leczeni według protokołów pediatrycznych [7].

W ostatnich latach leczylimy dwóch pacjentów z guzem Wilmsa. Oboje poddani byli terapii według zmodyfikowanych schematów, opartych na protokołach SIOP-9 oraz SIOP 01-93. Pacjentka I nie otrzymała leczenia neoadjuwantowego, zalecanego przez SIOP, ze względu na brak rozpoznania histopatologicznego przed zabiegiem. Pacjent II, dzięki wykonanej przed leczeniem operacyjnym biopsji guza, miał wdrożoną chemioterapię jeszcze przed operacją. Po zabiegu otrzymywali chemio- i radioterapię (tab. I). Pacjentka I pozostaje w dobrym stanie zdrowia, bez cech wznowy choroby (czas obserwacji wynosi siedem lat). Natomiast u pacjenta II po 2,5-letnim okresie kontroli doszło do wznowy i zgonu z powodu rozsiaanej choroby nowotworowej. U pozostałych pacjentów, leczonych wcześniej w Klinice Urologii i Onkologii Urologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu według schematów zbliżonych do dziecięcych, osiągnięto dobre wyniki, z wyjątkiem jednej pacjentki, która już w momencie rozpoznania miała bardzo zaawansowaną chorobę. Mała liczba pacjentów nie pozwala na przeprowadzenie analiz statystycznych, jednak wydaje się, że dobre rezultaty leczenia osiągnane są przy zastosowaniu protokołów SIOP jedynie u chorych z małym stopniem zaawansowania choroby i korzystnymi cechami histopatologicznymi. Leczenie pacjentów z dużym stopniem zaawansowania choroby i niekorzystną histopatologią wydaje się być, na podstawie naszych doświadczeń, skazane na niepowodzenie, mimo stosowania schematów wzorowanych na protokołach SIOP.

Piśmiennictwo / References

- Mitry E, Ciccolallo L, Coleman MP et al: EURO CARE Working Group: Incidence of and survival from Wilms' tumour in adults in Europe: data from the EURO CARE study. *Eur J Cancer* 2006, 42, 2363-2368.
- Dembowski J, Rak K: Dwa przypadki nerczaka zarodkowego u dorosłych. *Urol Pol* 1981, 34, 3-4.
- Arrigo S, Beckwith JB, Sharples K et al: Better survival after combined modality care for adults with Wilms' tumor. A report from the National Wilms' Tumor Study, *Cancer* 1990, 66 (5), 827-830.
- McLorie GA: Wilms tumor (nephroblastoma). *Curr Opin Urol* 2001, 11 (6), 567-570.
- Byrd RL, Evans AE, D'Angio GL: Adult Wilms' tumor: Effects of combined therapy on survival. *J Urol* 1982, 127, 648-651.
- Bozeman G, Bissada NK, Abboud MR, Laver J: Adult Wilms' tumor: prognostic and management considerations. *Urology* 1995, 45 (6), 1055-1058.
- Reinhard H, Aliani S, Ruebe Ch: Wilms' Tumor in adults: results of the Society of Pediatric Oncology (SIOP) 93-01 / Society for Pediatric Oncology and Hematology (GPOH) Study. *J Clin Oncol* 2004, 22, 22, 4500-4506.
- Kalapurakal JA, Bin Nan, Norkool P: Treatment outcomes in adults with favorable histology type Wilms Tumor- an update from the National Wilms Tumor Study Group. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2004, 60, 5, 1379-1384.
- Dembowski J, Wróbel M: Nerczak zarodkowy u dorosłych. *Urol Pol* 2000, 58, 3.
- Apoznański W, Szydelko T: Współczesne poglądy na powstawanie i leczenie nerczaka płodowego. *Urol Pol* 1999, 52, 1-8.
- Terenziani M, Spreafico F, Collini P: Adult Wilms' Tumor: A monoinstitutional experience study of the literature. *Cancer* 2004, 101, 2, 289-293.

Adres do korespondencji / Correspondence

Dominika Makota
Klinika Urologii
ul. Borowska 213
50-556 Wrocław
tel. (071) 733 10 10 /09
dominka333@wp.pl

Atypowy rozrost drobnozrądkowy (ASAP) i nowotworowy rozrost śródnabłonkowy (PIN) jako stany przedrakowe u pacjentów z podejrzeniem raka stercza i rakiem stercza

Atypical small acinar proliferation (ASAP) and prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) as precancerous lesions in patients with suspicion and prostate cancer

Przemysław Adamczyk¹, Zbigniew Wolski², Romuald Butkiewicz¹, Joanna Nussbeutel³, Zdzisław Skok⁴, Wojciech Józwicki⁴

¹Oddział Urologii Ogólnej i Onkologicznej Specjalistycznego Szpitala Miejskiego w Toruniu

²Katedra i Klinika Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Dzieci Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy

³Zakład Patomorfologii Specjalistycznego Szpitala Miejskiego w Toruniu

⁴Katedra i Zakład Patomorfologii Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy

Słowa kluczowe/key words

atypowy rozrost drobnozrądkowy (ASAP) ► nowotworowy rozrost śródnabłonkowy (PIN) ► stany przednowotworowe raka stercza

atypical small acinar proliferation (ASAP) ► Prostatic Intraepithelial Neoplasia (PIN) ► precancerous lesions of prostate cancer

Streszczenie

Wstęp. Związek nowotworowego rozrostu śródnabłonkowego wysokiego stopnia (HG-PIN) i atypowego rozrostu drobnozrądkowego (ASAP) z rozwojem raka stercza nadal nie jest jasny, zwłaszcza w przypadku ASAP.

Cel pracy. Celem pracy było określenie częstości rozpoznania raka oraz zmian przednowotworowych wśród pacjentów poddanych pierwszej i kolejnej biopsji transrektalnej stercza pod kontrolą USG (TRUS) oraz analiza wyników kolejnych biopsji w grupie pacjentów z ASAP i HG-PIN, uzyskanych w pierwszej biopsji.

Materiał i metoda. Ocenie poddano 928 pacjentów, u których wykonano od 6- do 12-skrawkową biopsję stercza pod kontrolą TRUS. U pacjentów, u których stwierdzono ASAP bądź PIN w pierwszej biopsji, bądź podejrzewano rozwój raka, po 4-6 miesiącach wykonano kolejną biopsję (rozszerzoną do 10-16 skrawków).

Wyniki. Raka stwierdzono u 300 (32,3%) pacjentów poddanych biopsji, zaś stany przedrakowe (ASAP, HG-PIN) u 135 (14,54%), z czego ASAP u 50 (5,38%), HG-PIN u 68 (7,32%), ich współistnienie u 17 (1,83%). Raka współistniejącego z ASAP rozpoznano u 12 (4%), zaś raka i HG-PIN u 24 (8%) i różnica ta była istotna statystycznie. Poziomy PSA w ASAP i HG-PIN nie różniły się statystycznie. Powtórna biopsja wykonano u 78 pacjentów, potwierdzając raka u 11 (14,1%) z nich, wśród których u 4 z 15 pacjentów (26,6%) z HG-PIN w pierwszej biopsji, u 3 z 40 (7,5%) z łagodnym przerostem stercza i u 4 z 19 (21,05%) z ASAP i LG-PIN towarzyszącym ASAP, oraz 1 z 2 (50%) z współistnieniem ASAP i HG-PIN. Nie potwierdzono raka u żadnego z pacjentów, u których rozpoznano LG-PIN w wyniku pierwszej biopsji, jak również zapalenie stercza towarzyszące innym patologiom. Raki rozpoznawane w powtórnej biopsji u pacjentów z HG PIN w pierwszej były w wyższym stopniu złośliwości komórkowej według Gleasona (stopień 7-10) w stosunku chorych z ASAP (stopnie 4-6).

Wnioski.

1. Pacjenci z rozpoznaniem ASAP i HG PIN są obciążeni podobnie wysokim ryzykiem rozwoju choroby nowotworowej.
2. Rak gruczołu krokowego częściej współistniał z HG-PIN niż ASAP.
3. Raka nie stwierdzono u żadnego pacjenta, u którego w wyniku pierwszej biopsji wykryto LG-PIN lub zmiany zapalne towarzyszące innym patologiom.
4. Poziomy PSA w ASAP i HG-PIN nie różniły się statystycznie i najczęściej przekraczały 10 ng/ml.

Summary

Introduction. Association of high grade prostatic intraepithelial neoplasia (HG-PIN) and atypical small acinar proliferation (ASAP) with cancer development is still not clear, particularly in case of ASAP.

The aim of the study. The aim of the was to establish a prevalence of precancerous lesions, and prostate cancer in patients followed first and subsequent transrectal ultrasound guided prostate biopsy (TRUS), and results of subsequent biopsies in patients with HG-PIN and ASAP at first.

Material and method. In study, 928 males were included, in which 6-12 core, transrectal ultrasound guided prostate biopsy was performed. In patients with ASAP or PIN in first biopsy, or suspected for cancer development, second biopsy (extended to 10-16 cores) was performed in period of 4-6 months.

Results. Prostate cancer was found in 300 (32.3%) patients, and precancerous lesions (ASAP, HG-PIN) in 135 (14.54%), from which ASAP in 50 (5.38%), HG-PIN in 68 (7.32%) and its co-existence in 17 (1.83%). Co-existence of cancer and ASAP was found in 12 (4%) of 300 males, and HG-PIN and cancer in 24 (8%), with statistical difference. Mean PSA level was no different in ASAP and HG-PIN groups. Following biopsy was performed in 78 patients, founding cancer in 11 (14.1%), from which 4 out of 15 (26.6%) of patients with HG-PIN on first biopsy, and 3 out of 40 (7.5%) with BPH, and 4 out of 19 (21.05%) with ASAP, or ASAP co-existing with LG-PIN, and 1 out of 2 (50%) with co-existence of ASAP and HG-PIN on first biopsy. There was no cancer found on second biopsy, in patients with LG-PIN on first, as well as when prostate inflammation accompanied other lesion. Cancer found in following biopsy in patients with HG-PIN on first, had usually higher Gleason score (7-10), than those found in patients with ASAP on first (score 4-6).

Conclusions.

1. Patients with ASAP or HG-PIN on initial biopsy are similarly suspected to develop prostate cancer.
2. Co-incidence of prostate cancer and HG-PIN was higher than cancer and ASAP.
3. There was no incidence of cancer found on following biopsy in patients with LG-PIN on first, as well as any other lesion combined together with prostate inflammation.
4. PSA level in ASAP and HG-PIN were not significantly different, and usually were higher than 10 ng/ml.

Wprowadzenie

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej stwierdzanych nowotworów u mężczyzn. Według danych amerykańskich odpowiada on za 33% wszystkich nowo rozpoznanych raków u mężczyzn (2005 rok) i stanowi przyczynę 10% wszystkich zgonów spowodowanych przez choroby nowotworowe u mężczyzn [1]. W Polsce, według opublikowanych w 2003 roku danych Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii w Warszawie, rak stercza znajduje się u mężczyzn na drugim miejscu (po raku płuc) wśród wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów złośliwych i jest trzecią przyczyną (po raku płuc i żołądka) wszystkich zgonów z powodu nowotworów u mężczyzn [2]. W krajach Unii Europejskiej rak stercza jest rozpoznawany u 85 000 pacjentów rocznie i odpowiada za ponad 9% zgonów [3].

Rozpoznanie raka stercza zwiększyło się znacznie po wprowadzeniu do diagnostyki antygenu sterczowego (PSA – Prostate Specific Antigen) oraz biopsji stercza pod kontrolą USG. Rozpoznanie choroby oraz stadium jej zaawansowania stało się szybsze i jest ono stawiane średnio pięć lat wcześniej niż w minionych latach [4,5].

Ważnym krokiem w diagnostyce raka gruczołu krokowego było wprowadzenie w 1987 roku przez Bostwicka i Brawera

rozpoznania histopatologicznego nowotworowego rozrostu śródnabłonkowego (PIN – Prostatic Intraepithelial Neoplasia), którego typ – nowotworowy rozrost śródnabłonkowy wysokiego stopnia (HG-PIN – High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia) uważany jest za prekursora zmian prowadzących do rozwoju raka gruczołu krokowego [6,7,8]. Ustalono, że u 30% osób z rozpoznaniem w biopsji HG-PIN rozwijają się w ciągu roku kliniczne objawy raka [9,10].

Atypowy rozrost drobnozrakowy (ASAP – Atypical Small Acinar Proliferation) to niezależny stan, prawdopodobnie związany z rozwojem raka stercza. Nadal nie jest on jednoznacznie uważany za prekursora raka gruczołu krokowego, a jedynie za pewien element ciągu zmian w morfologii komórek pomiędzy niezmienną tkanką stercza a rakiem. ASAP wydaje się być zbiorem zmian mikroskopowych w morfologii komórek gruczołu krokowego, których znaczenie nadal pozostaje nie do końca jasne.

Cel pracy

Celem pracy było określenie częstości rozpoznania zmian przednowotworowych oraz raka wśród pacjentów poddanych biopsji transrektalnej stercza pod kontrolą USG (TRUS). Oceniano również wyniki kolejnych biopsji u pacjentów, u których w pierwszej rozpoznano stany przednowotworowe ASAP i HG-PIN.

Materiał i metoda pracy

Ocenie poddanych zostało dziewięćset dwudziestu ośmiu mężczyzn, u których wykonano biopsję stercza z powodu podejrzenia raka gruczołu krokowego. Badanie przeprowadzono w latach 2005-2007 w Klinice Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Dziecięcej Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy oraz Oddziale Urologii Ogólnej i Onkologicznej Specjalistycznego Szpitala Miejskiego w Toruniu, po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej. Kwalifikacja do badania przeprowadzona została zgodnie z wytycznymi EAU (podwyższona wartość antygenu sterczowego PSA i/lub dodatni wynik badania rektalnego, i/lub zmiany w obrazie przezodbytniczej ultrasonografii – TRUS). Wykonano sześć- do dwunastokrawkową biopsję, pod kontrolą ultrasonografii przezodbytniczej.

Badanie histopatologiczne wycinków przeprowadzone zostało w Zakładzie Patomorfologii Specjalistycznego Szpitala

Tab. I. Wyniki biopsji stercza w grupie 928 pacjentów z podejrzeniem raka stercza.

Table I. Results of prostate biopsy in group of 928 patients suspected for cancer.

| Wyniki pierwszej biopsji | n | % |
|----------------------------|-----|--------|
| ASAP | 38 | 4,0948 |
| ASAP + zapalenie stercza | 4 | 0,431 |
| ASAP + HG-PIN | 17 | 1,8319 |
| ASAP LG-PIN | 8 | 0,8621 |
| BPH | 369 | 39,763 |
| Zapalenie stercza | 99 | 10,668 |
| Rak stercza | 300 | 32,328 |
| HG-PIN | 62 | 6,681 |
| HG-PIN + zapalenie stercza | 6 | 0,6466 |
| LG PIN | 22 | 2,3707 |
| Zanik włóknisty stercza | 3 | 0,3233 |
| Razem | 928 | 100% |

Tab. II. Wyniki biopsji stercza w grupie 300 pacjentów, u których rozpoznano raka.**Table II.** Results of prostate biopsy in group of 300 patients with diagnosed prostate cancer.

| Współistnienie raka z: | n | % |
|------------------------|-----|------|
| ASAP | 12 | 4 |
| HGPIN | 24 | 8 |
| LIPIN | 1 | 0,33 |
| Zapaleniem stercza | 3 | 1 |
| HG-PIN + ASAP | 2 | 0,67 |
| LG-PIN + ASAP | 2 | 0,67 |
| Raki – łącznie | 300 | |

Tab. III. Wyniki biopsji u wybranej grupy pacjentów z podejrzeniem raka stercza w zależności od stężenia PSA.**Table III.** Results of prostate biopsy in selected group of patients suspected for cancer, according to PSA level.

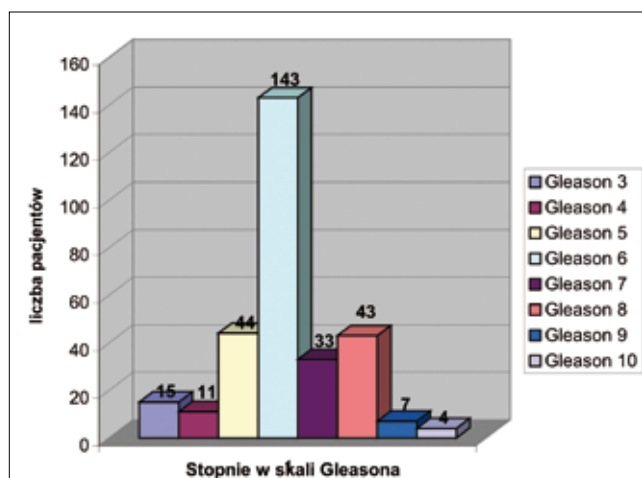
| | ASAP (n) | HGPIN (n) | HGPIN + zapalenie (n) | ASAP + HGPIN (n) | ASAP + LGPIN (n) | ASAP + zapalenie (n) | LG-PIN (n) |
|----------------|----------|-----------|-----------------------|------------------|------------------|----------------------|------------|
| PSA 0-4 ng/ml | 2 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| PSA 4-10 ng/ml | 17 | 26 | 2 | 10 | 3 | 1 | 15 |
| PSA >10 ng/ml | 18 | 31 | 4 | 7 | 5 | 3 | 6 |
| łącznie | 37 | 62 | 6 | 17 | 8 | 4 | 22 |

Miejskiego w Toruniu (kierownik zakładu: dr n. med. Joanna Nussbeutel) oraz w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy (kierownik: dr hab. Andrzej Marszałek, prof. UMK). U pacjentów, u których rozpoznano ASAP, nowotworowy rozrost śródna-błonkowy wysokiego lub niskiego stopnia (LG-PIN – Low Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia), w wyniku pierwszej biopsji, oraz u których obserwowano wzrost PSA lub/i obecności guzka w badaniu palcem stercza przez odbytnicę, wykonywano powtórny biopsję według schematu 3-6 miesięcznego (śr. 4 mies.). Wykonano biopsję rozszerzoną, od 10 do 16 skrawków, pod kontrolą ultrasonografii przezodbytnicznej.

Powtórny biopsję wykonano jedynie u siedemdziesięciu ośmiu pacjentów (12,42%) spośród sześciuset dwudziestu ośmiu, u których nie stwierdzono raka w wyniku pierwszej, mimo znacznie częstszych do niej wskazań (zmiany przedrakowe stwierdzono po biopsji u stu trzydziestu pięciu osób), z powodu niewyrażenia zgody lub niezgłoszenia się do badania przez chorych.

Wyniki poddano analizie statystycznej, używając testu t-Studenta dla rozkładu normalnego.

Określano częstość występowania raka oraz zmian o typie ASAP i PIN wśród chorych poddanych biopsji. Porównywano również częstość wystąpienia raka gruczołu krokowego w kolejnych biopsjach u osób, u których w pierwszej postawiono rozpoznanie ASAP, w stosunku do uznanych stanów przednowotworowych (HG-PIN) oraz innych (LG-PIN, zapalenie stercza). Biopsję wykonano również u pacjentów, u których po pierwotnych biopsjach wykazano jedynie rozwój łagodnego

**Ryc. 1.** Stopień złośliwości komórkowej według skali Gleasona u pacjentów, u których rozpoznano raka stercza.**Fig. 1.** Gleason score in patients recognized to have prostate cancer.

rozrostu stercza i stanów zapalnych, a wartości PSA pozostały podwyższone lub stwierdzono zmiany podejrzone o raka podczas badania stercza palcem przez odbytnicę.

Wyniki

Wśród dziewięciuset dwudziestu ośmiu pacjentów poddanych pierwotnej biopsji raka stercza stwierdzono u trzystu pacjentów (32,3%). Łącznie obecność stanów przedrakowych (ASAP, HG-PIN z towarzyszącym stanem zapalnym i bez) stwierdzono u stu trzydziestu pięciu mężczyzn (14,54%), z czego ASAP u pięćdziesięciu (5,38%), HG-PIN u sześćdziesięciu ośmiu (7,32%) a współistnienie obu stanów u siedemnastu (1,83%). ASAP samodzielnie występujący stwierdzono u trzydziestu ośmiu (4,09%) osób, ASAP z towarzyszącym stanem zapalnym u czterech (0,43%), ASAP i LG-PIN u ośmiu (0,86%), zaś HG-PIN u sześćdziesięciu dwóch (6,68%), HG-PIN z towarzyszącym stanem zapalnym u sześciu (0,64%), LG-PIN u dwudziestu dwóch (2,37%). Ponadto łagodny przerost stercza (BPH) rozpoznano u trzystu sześćdziesięciu dziewięciu (39,76%), a zapalenie stercza zaś u dziewięćdziesięciu dziewięciu (10,66%) mężczyzn (tab. I).

Współistnienie w biopsji raka stercza i ASAP rozpoznano u dwunastu (4%) z trzystu mężczyzn, u których stwierdzono raka w biopsji, zaś rak i HG-PIN u dwudziestu czterech (8%). U dwóch (0,67%) pacjentów rozpoznano jednocześnie raka i ASAP i HG-PIN i podobnie u dwóch – raka (0,67%), ASAP i LG-PIN (tab. II).

U stu czterdziestu trzech (47,6%) z trzystu mężczyzn, u których rozpoznano raka, stwierdzony stopień złośliwości komórkowej według Gleasona wynosił 6. Stopnie od 3 do 5 stwierdzono odpowiednio u piętnastu (5%), jedenastu (3,66%), czterdziestu czterech (14,6%) pacjentów. Wyższe stopnie złośliwości komórkowej od 7 do 10 stwierdzono u (kolejno) trzydziestu trzech (11%), czterdziestu trzech (14,33%), siedmiu (2,33%), czterech (1,33%) (ryc. 1).

Średni poziom antygenu sterczowego (PSA) u badanych pacjentów wynosił 19,47 ng/ml (0,09–660 ng/ml; mediana 8,9 ng/ml) i był najwyższy w grupie chorych na raka, gdzie wynosił 34,8 ng/ml (mediana 12 ng/ml). Wartości PSA w grupie pacjentów z rozpoznaniem ASAP były podwyższone i wynosiły

11,96 mg/ml (mediana 9,79 ng/ml) i były nieistotnie statystycznie wyższe niż w grupie z HG-PIN (10,94 mg/ml, mediana 9,4 ng/ml).

W zależności od stężenia PSA podzielono całą grupę badaną (928 mężczyzn) na trzy podgrupy: z PSA do 4 ng/ml, 4-10 ng/ml oraz powyżej 10 ng/ml. Wyniki osób ze stanami przednowotworowymi przedstawiono w tabeli III. Największą liczbę pacjentów z ASAP i HG-PIN stwierdzono w podgrupie osób z PSA powyżej 10 ng/ml, i częściej byli to pacjenci z HG-PIN niż ASAP.

Samodzielnie występujące stany przedrakowe rozpoznawano ASAP u sześciu a HG-PIN u dwudziestu sześciu mężczyzn. U części pacjentów z rozpoznaniem histopatologicznym ASAP bądź HG-PIN poza patologiami z rozpoznania podstawowego, istniały inne choroby stercza (tab. IV). W grupie ASAP najczęściej był to łagodny rozrost stercza (u 32 – 47,7%), podobnie jak w grupie HG-PIN (BPH u 36 – 42,3%). U siedemnastu pacjentów zmiany ASAP i HG-PIN współistniały ze sobą. Zapalenie stercza rozpoznawano u czterech osób (5,9%) w grupie ASAP i u sześciu (7%) w grupie HG-PIN. Nowotworowy rozrost śródnabłonkowy niskiego stopnia (LG-PIN – Low Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia), towarzyszył ośmiu (11,9%) pacjentom z rozpoznaniem ASAP, zaś nie był w ogóle obecny u osób z rozpoznaniem HG-PIN.

Rak gruczołu krokowego, stwierdzony u trzystu chorych, częściej współistniał z rozpoznaniem HG-PIN (24 mężczyzn – 8%), niż ASAP (12 mężczyzn – 4%), i różnica ta była istotna statystycznie (tab. V).

U siedemdziesięciu ośmiu ze stu trzydziestu pięciu pacjentów, u których rozpoznano ASAP, HG-PIN, LG-PIN wykonano powtórny biopsję stercza w odstępie trzy- i sześciomiesięcznym (śr. 4 mies.), zwiększając liczbę pobranych wycinków od 10 do 16. Ponowną biopsję wykonano również u pacjentów z zapaleniem stercza i podwyższoną wartością PSA oraz u tych, u których stwierdzono dodatni wynik badania stercza palcem przez odbytnicę. Średnie stężenie PSA u pacjentów poddawanych powtórnej biopsji wynosiło 10,36 ng/ml (mediana 9 ng/ml).

Wyniki powtórnej biopsji przedstawiono w tabeli VI. Najczęstszym rozpoznaniem, postawionym w trakcie powtórnej biopsji, był łagodny przerost stercza (dwudziestu pięciu chorych, tj. 32%), zaś raka stercza potwierdzono u jedenastu (14,1%) pacjentów, u których uprzednio nie stwierdzono raka. Częściej w grupie tej rozpoznawano samodzielnie występujący ASAP oraz ASAP z towarzyszącym stanem zapalnym bądź LG-PIN (łącznie piętnastu chorych, tj. 19,23%) niż samodzielnie występujący HG-PIN bądź HG-PIN z ASAP (łącznie dwunastu chorych, tj. 15,38%). Rozpoznaniu ASAP towarzyszyły również inne zmiany uważane za łagodne, takie jak zapalenie stercza (dwóch chorych, tj. 2,56%), LG-PIN (dwóch chorych, tj. 2,56%), jak również stan przedrakowy – HG-PIN (u dwóch chorych, tj. 2,56%).

W wyniku powtórnej biopsji stwierdzono obecność raka u jedenastu mężczyzn, przy czym najczęściej były to raki o średnim (6 stopień) stopniu złośliwości komórkowej (pięć osób, tj. 45%), zaś rzadziej były zarówno w stopniu niskim (2-5), jak i wysokim (7-10) – po trzy osoby (27%).

Raka stercza stwierdzono u czterech z piętnastu pacjentów poddanych biopsji (26,6%), u których w wyniku pierwszej biopsji wykazano obecność HG-PIN, u trzech z czterdziestu (7,5%), u których stwierdzono pierwotnie łagodny rozrost stercza,

Tab. IV. Choroby współistniejące w grupach pacjentów z ASAP i HG-PIN.

Table IV. Co-existent morbidities in group of patients with ASAP and HG-PIN.

| Grupa badana (ASAP n=67, HG-PIN n=85) | Stany współistniejące | | | | |
|---------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|------------|-----------------|
| | ASAP n (%) | HG-PIN n (%) | LG PIN n (%) | BPH n (%) | zapalenie n (%) |
| ASAP n (%) | – | 17 (25,3%) | 8 (11,9%) | 32 (47,7%) | 4 (5,9%) |
| HG-PIN n (%) | 17 (20%) | – | 0 | 36 (42,3%) | 6 (7%) |

Tab. V. Współistnienie raka stercza z ASAP i HG-PIN.

Table V. Co-existence of prostate cancer with ASAP and HG-PIN.

| | Rak (n=300) |
|--------------|-------------|
| ASAP n (%) | 12 (4%) |
| HG-PIN n (%) | 24 (8%) |

Tab. VI. Wyniki powtórnej biopsji stercza.

Table VI. Results of following biopsy.

| Rozpoznanie | n | % |
|----------------------------|----|--------|
| Rak stercza | 11 | 14,103 |
| ASAP | 11 | 14,103 |
| ASAP + HG-PIN | 2 | 2,5641 |
| ASAP + LG-PIN | 2 | 2,5641 |
| ASAP + zapalenie stercza | 2 | 2,5641 |
| HG-PIN | 10 | 12,821 |
| BPH | 25 | 32,051 |
| Zapalenie stercza | 10 | 12,821 |
| LG-PIN + zapalenie stercza | 2 | 2,5641 |
| LG-PIN | 2 | 2,5641 |
| Zanik włókniasty stercza | 1 | 1,2821 |
| Razem | 78 | |

i u czterech z dziewiętnastu (21,05%) z ASAP bądź ze zmianami o typie LG-PIN towarzyszącymi ASAP, oraz u jednego z dwóch (50%), u którego w pierwszej biopsji wykazano współistnienie ASAP i HG-PIN. Nie potwierdzono choroby nowotworowej u żadnego z pacjentów, u których rozpoznano LG-PIN po pierwszej biopsji. Nie wykazano również raka w wyniku powtórnej biopsji u pacjentów, u których rozpoznaniu BPH, HG-PIN, jak i ASAP towarzyszyło zapalenie stercza (tab. VII).

Porównano stopień złośliwości komórkowej według Gleasona w podgrupie z rozpoznaniem ASAP i HG-PIN po wykonaniu pierwszej biopsji. Stwierdzono, że chorych, u których po pierwszej biopsji wykazano obecność HG-PIN, w kolejnej biopsji częściej występował rak o wyższym stopniu złośliwości komórkowej (dwóch mężczyzn z rozpoznaniem raka w skali Gleasona 9 i jeden 6), w stosunku do pozostałych chorych, gdzie dominowały raki w niskim (czterech chorych) i średnim (czterech chorych) stopniu (tab. VIII).

Dyskusja

Za stany przednowotworowe raka stercza niektórzy autorzy uznają obecnie atypowy rozrost drobnorzakowy (ASAP) i nowotworowy rozrost śródnabłonkowy (PIN). Są one rozpo-

Tab. VII. Rozpoznania w pierwszej biopsji u pacjentów, u których stwierdzono raka w powtórnej.

Table VII. Results of first biopsy in group of patients with cancer in following.

| Rozpoznanie w pierwszej biopsji | Liczba osób poddanych powtórnej biopsji | | Liczba rozpoznanych raków w ponownej biopsji |
|---------------------------------|---|------------------------|--|
| ASAP | 13 | ASAP→ CaP | 2 |
| ASAP + HG-PIN | 2 | ASAP + HG-PIN→ CaP | 1 |
| ASAP + LGPIN | 5 | ASAP + LGPIN→ CaP | 2 |
| ASAP + zapalenie | 1 | ASAP + zapalenie→ CaP | 0 |
| HG-PIN | 12 | HG-PIN→ CaP | 3 |
| HGPIN + zapalenie | 3 | HGPIN + zapalenie→ CaP | 0 |
| LG-PIN | 2 | LG-PIN→ CaP | 0 |
| BPH | 29 | BPH→ CaP | 3 |
| BPH + zapalenie | 11 | BPH + zapalenie→ CaP | 0 |
| Razem | 78 | | 11 |

Tab. VIII. Stopień złośliwości komórkowej wg Gleasona w powtórnej biopsji w podgrupie pacjentów z ASAP bądź HG-PIN w pierwszej.

Table VIII. Gleason score in following biopsy in subgroup of patients with ASAP or HG-PIN in first.

| | Stopień złośliwości komórkowej wg Gleasona | | | |
|--------------|--|-----------|-----------|-----------|
| | stopień 3 | stopień 4 | stopień 6 | stopień 9 |
| ASAP | | 1 | 1 | |
| ASAP + LGPIN | 1 | 1 | | |
| ASAP + HGPIN | | | 1 | |
| BPH | | 1 | 2 | |
| HG PIN | | | 1 | 2 |

znawane u około 0,5-23% pacjentów poddawanych biopsji stercza z powodu podejrzenia raka stercza [11,13,14,16,19]. Szansa rozpoznania raka w wyniku następnej biopsji u pacjenta, u którego stwierdzono ASAP w pierwszej, nie są określone. Iczkowski i wsp. twierdzi, że jeśli w bioptacie można rozpoznać ASAP, prawdopodobieństwo rozpoznania raka w następnej biopsji wynosi około 40-50% [12,13,14], zaś Borboroglu i wsp. określili częstość wykrycia raka po następnej biopsji u 21-51% osób z ASAP i u 25-79% pacjentów z HG-PIN [15].

Moore i wsp. w swojej pracy przeanalizował porównywalną grupę, którą można porównać z grupą naszych pacjentów (1188 osób) w celu określenia szansy rozpoznania raka, wśród których rozpoznano HG-PIN lub ASAP u 105 (8,83%). W grupie z HG-PIN u jednej osoby z dwudziestu dwóch (4,5%) rozpoznano raka po powtórnej biopsji i nie rozpoznano u żadnego pacjenta po następnej. Zaś u chorych z ASAP raka rozpoznano u dziewiętnastu (36%) z pięćdziesięciu trzech, poddawanych powtórnej biopsji, i u trzech (16%) z dziewiętnastu po następnej biopsji [16].

W badaniach potwierdziliśmy podobną częstość rozpoznania raka w pierwszej biopsji stercza, (32,3%), zaś najczęstszym stopniem złośliwości komórkowej według Gleasona był stopień 6, co zbieżne jest z licznymi doniesieniami [13,17,25].

Średnia wartość, jak również mediana stężenia antygenu sterczowego PSA, była statystycznie wyższa zarówno u męż-

czyn z stwierdzoną w biopsji obecnością ASAP, jak również HG PIN, w porównaniu z grupą mężczyzn, u których nie stwierdzono zmian. Nie obserwowano jednak różnicy istotnej statystycznie między wartościami PSA w obu tych grupach. Obecnie uważa się, że samo rozpoznanie HG-PIN bądź ASAP w pierwszej biopsji, niezależnie od wartości PSA, jest wystarczającym powodem do jej powtórzenia, zaś niska wartość PSA nie może być traktowana jako przewidywanie braku zmian nowotworowych w następnych biopsjach [18,19,20].

Stwierdziliśmy, że zmiany o typie HG-PIN prawie dwukrotnie częściej współistnieją z rakiem stercza niż ASAP. Dane te są zbieżne z obserwacjami większości autorów, bowiem jedynie część uważa, że to wraz z rozpoznaniem ASAP prawdopodobieństwo współwystępowania raka stercza rośnie [12,14,16,21]. Sugerują oni, że należałoby zastosować bardziej agresywny protokół postępowania u takich chorych w porównaniu z pacjentami, u których rozpoznano w biopsji HG PIN. Nie potwierdzają tego jednak nasze badania, w których obserwowano istotnie statystycznie większą częstość współwystępowania raka stercza wraz ze zmianami o typie HG-PIN.

Wśród niedawno opublikowanych prac dominuje pogląd, iż u pacjentów ze stwierdzonym ASAP podczas pierwszej biopsji częściej można rozpoznać raka po ponownej biopsji w porównaniu z grupą z HG-PIN [16,19,21]. Nie potwierdzają tego nasze badania, oraz nieliczne nowe, porównujące obie jednostki chorobowe [26]. Wśród pacjentów poddanych powtórnej biopsji stercza w naszych ośrodkach, rozpoznano raka jedynie u czterech chorych w grupie z ASAP w pierwszej biopsji i u trzech w grupie z HG-PIN, nie wykazując istotnie statystycznej różnicy między częstością wykrycia raka w obu tych grupach. W związku z tym propozycja Moora i wsp., aby zrezygnować z powtórnych biopsji stercza u pacjentów z rozpoznaniem HG-PIN i zastąpić je jedynie badaniem stercza przez odbytnicę (DRE) oraz częstą kontrolą wartości PSA, wydaje się nieco przedwczesna [16]. Według Moora szansa wykrycia raka przy ponownej biopsji u pacjentów z HG-PIN w pierwszej jest statystycznie niższa, niż u tych, którzy poddani zostali biopsji z innych przyczyn klinicznych (dodatni wynik badania stercza przez odbytnicę, podwyższona wartość PSA), przy braku HG-PIN w rozpoznaniu pierwszej biopsji. Nie zmienia to jednak faktu niezmiernie istotnej z klinicznego punktu widzenia roli badania stercza palcem przez odbytnicę w diagnostyce i monitorowaniu pacjentów z podejrzeniem raka stercza [27].

Interesująca jest również obserwacja, iż u żadnego z pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem LG-PIN, nie stwierdzono raka w ponownej biopsji. Może potwierdzać to tezę, że LG PIN nie powinno być traktowane jako stan przednowotworowy [22,23,24]. Raka nie stwierdzono również wśród żadnego pacjenta ze stanem zapalnym stercza, nawet wtedy, kiedy obserwowano współobecność innych stanów uznawanych za przedrakowe.

Rozpoznanie HG PIN w pierwszej biopsji było niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla pacjentów poddawanych powtórnej biopsji w porównaniu z ASAP, bowiem u nich właśnie raki stercza rozpoznawane były w wyższym stopniu złośliwości komórkowej według Gleasona. Podobne obserwacje potwierdzają nieliczni autorzy [16,28]. Większość jednak nie wykazała istotnej różnicy w stopniu złośliwości komórkowej [16,19,21,25].

Wnioski

1. Pacjenci z rozpoznaniem ASAP w pierwszej biopsji stercza, jak również HG PIN, są obciążeni podobnie wysokim ryzykiem rozwoju choroby nowotworowej w ciągu kilku miesięcy od pierwszego rozpoznania.

2. Rak gruczołu krokowego częściej współistnieje z HG-PIN niż ASAP.

3. Raka nie stwierdzono u żadnego pacjenta, u którego w wyniku pierwszej biopsji wykryto LG-PIN, zmiany o typie zapalenia występujące samodzielnie bądź towarzyszące innym patologiom.

4. Poziomy PSA w ASAP i HG-PIN nie różniły się statystycznie i najczęściej przekraczały 10 ng/ml.

Piśmiennictwo / References

- Jemal A, Tiwari RC, Murray T: *Cancer statistics 2004*. CA Cancer J Clin 2004, 54, 8-29.
- Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński W: *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku, Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie. Warszawa, 2003, 84-86; 100-102.*
- Jensen OM, Esteve J, Moller H, Renard H: *Cancer in European community and its member states*. Eur J Cancer 1990, 26, 1167-1256.
- Pearson JD, Carter HB: *Natural history of changes in prostate specific antigen in early stage prostate cancer*. J Urol 1994, 152, 1743-1748.
- Tibblin G, Welin L, Bergström R, Ronquist G, Norlén BJ, Adami HO: *The value of prostate specific antigen in early diagnosis of prostate cancer. The study of men born in 1913*. J Urol 1995, 154, 1386-1389.
- Bostwick DG, Brawer MK: *Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer*. Cancer 1987, 15, 59, 788-794.
- Bostwick DG: *Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN): current concepts*. J Cell Biochem Suppl 1992, 16, 10-19.
- Bostwick DG, Pacelli A, Lopez-Beltran A: *Molecular biology of prostatic intraepithelial neoplasia*. Prostate 1996, 29, 117-134.
- Bostwick DG: *High grade intraepithelial neoplasia. The most likely precursor of prostate cancer*. Cancer 1995, 75, 1823-1836.
- Bostwick DG: *Prospective origins of prostate carcinoma. Prostatic intra-epithelial neoplasia and atypical adenomatous hyperplasia*. Cancer 1996, 78, 330-336.
- Ouyang RC, Kenwright DN, Nacey JN, Delahunt B: *The presence of atypical small acinar proliferation in prostate needle biopsy is predictive of carcinoma on subsequent biopsy*. BJU International 2001, 87, 70-74.
- Iczkowski KA, Bassler TJ, Schwob VS, Bassler IC: *Diagnosis of "suspicious for malignancy" in prostate biopsies: predictive value for cancer*. Urology 1998, 51, 749-757.
- Iczkowski KA, Bostwick DG: *Criteria for biopsy diagnosis of minimal volume prostatic adenocarcinoma*. Arch Pathol Lab Med, 2000, 124, 98-107.
- Iczkowski KA, Chen HM, Yang XJ: *Prostate cancer diagnosed after initial biopsy with atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy is similar to cancer found on initial biopsy*. Urology 2002, 60, 851-854.
- Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL: *Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies*. J Urol 2000, 163, 158-162.
- Moore CK, Karikhehali S, Nazeer T, Fisher HA et al: *Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era*. J Urol 2005, 173,70-72.
- Dobruch J, Modzelewska E, Popiel M i in: *Stopień klinicznego zaawansowania raka stercza w momencie rozpoznania*. Urol Pol 2006, 59, 4, 21-25.
- Raviv G, Zlotta AR, Janssen T et al: *Do prostate specific antigen and prostate specific antigen density enhance the detection of prostate carcinoma after initial diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia without concurrent carcinoma?* Cancer 1996, 15, 77, 2103-2108.
- Schlesinger C, Bostwick DG, Iczkowski KA: *High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice*. Am J Surg Pathol 2005, 29, 1201-1207.
- Horninger W, Volgger H, Rogatsch H et al: *Predictive value of total and percent free prostate specific antigen in high grade prostatic intraepithelial neoplasia lesions: results of the Tyrol Prostate Specific Antigen Screening Project*. J Urol 2001, 165, 1143-1145.
- Scattoni V, Roscigno M, Freschi M et al: *Atypical small acinar proliferation (ASAP) on initial extended prostate biopsy: cancer detection on second and third extended biopsy*. Arch Ital Urol Androl 2005, 77, 31-36.
- Chan TY, Epstein JI: *Follow-up of atypical prostate needle biopsies suspicious for cancer*. Urology 1999, 53, 351-355.
- Keetch DW, Humphrey P, Stahl D et al: *Morphometric analysis and clinical follow up of isolated prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy of the prostate*. J Urol 1995, 154, 347-351.
- Chrisofos M, Papatsoris AG, Lazaris A, Deliveliotis C: *Precursor Lesions of Prostate Cancer* Crit Rev Clin Lab Sci 2007;44(3):243-70
- Djavan B, Zlotta A, Remzi M et al: *Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1051 men*. J Urol 2000,163,1144-1149.
- Schoenfeld L, Jones JS, Zippe CD et al: *The incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical glands suspicious for carcinoma on first-time saturation needle biopsy, and the subsequent risk of cancer*. BJU Int 2007, 99, 770-774.
- Wolski Z, Pokrywka Ł, Bryczkowski M i in: *Badanie stercza palcem przez odbytnicę (DRE) jako wstępna ocena stadium miejscowego zaawansowania raka u pacjentów kwalifikowanych do prostatektomii radykalnej*. Urol Pol 2007, 60, 38-41.
- Wolters T, Roobol M, Roemeling S et al: *Long-term followed-up of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical foci suspicious for carcinoma on sextant prostate needle biopsy, European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*. Eur Urol Suppl 2007, 6, 123.

Adres do korespondencji / Correspondence

Przemysław Adamczyk
 Specjalistyczny Szpital Miejski
 Oddział Urologii Ogólnej i Onkologicznej
 ul. Batorego 17/19
 87-100 Toruń
 tel. (056) 610 02 54
 przemekad@poczta.onet.pl

Znaczenie receptorów estrogenowych i enzymu aromatazy w spermatogenezie, różnicowaniu płciowym mózgu i rozwoju kośćca u mężczyzn

The importance of estrogen receptors and the enzyme aromatase in spermatogenesis, brain differentiation and bone formation in men

Renata Walczak-Jędrzejowska¹, Jolanta Słowikowska-Hilczer², Krzysztof Kula¹

¹Zakład Andrologii, ²Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Słowa kluczowe/key words

estradiol ▶ aromataza ▶ spermatogeneza ▶ mózg ▶ kości ▶ mężczyźni
estradiol ▶ aromatase ▶ spermatogenesis ▶ brain ▶ bones ▶ men

Streszczenie

W 1988 roku jako pierwsi wykazaliśmy, że w okresie rozwojowym estradiol (E₂) jest istotnym sygnałem hormonalnym dla zapoczątkowania spermatogenezy. W latach dziewięćdziesiątych XX wieku wytworzono myszy transgeniczne pozbawione receptora estrogenowego (ER), a także genu kodującego enzym aromatazę, umożliwiającego konwersję testosteronu do E₂. Obserwacje dorosłych mężczyzn z wrodzonymi mutacjami tych genów, poszerzyły kliniczną wiedzę na temat roli E₂ w czynności jąder, a także przy różnicowaniu płciowym mózgu, tworzeniu zrębu kości i hamowaniu ich wzrostu po dojrzewaniu, efektach przypisywanych jak dotychczas działaniu testosteronu. E₂ był tradycyjnie uznanym żeńskim hormonem płciowym i od chwili odkrycia estrogenów w latach czterdziestych XX w. wierzone, że u mężczyzn hormony te wywołują jedynie uszkodzenie czynności jąder lub nie wywierają żadnego wpływu. Przedstawione tutaj badania rewidują te poglądy.

Summary

In 1988 we were first to demonstrate that estradiol (E₂) is an important hormonal signal for initiation of spermatogenesis. In the middle 90-ties transgenic mice with the lack of genes for estrogen receptor (ER) or enzyme aromatase, that enables the conversion of testosterone into E₂, were produced. Observations of men with inherited mutations of these genes, extended our clinical knowledge about the role of E₂ in testicular function and also in the sexual differentiation of the brain, formation of bones' stroma and inhibition of their linear growth after maturation, the effects that were attributable to testosterone action solely. E₂ is traditionally recognized as the female sex hormone and since discovery of estrogens in early 40-ties of XX century it has been believed, that these hormones cause impairment of testicular function or do not exert any influence. This review revises these older assumptions.

Rola estradiolu w regulacji spermatogenezy

Estradiol (E₂) jest tradycyjnie uznanym żeńskim hormonem płciowym, bo wytwarzany jest w gonadach żeńskich i spełnia kluczową rolę w regulacji procesów rozrodczych u kobiety. Od chwili odkrycia estrogenów w latach czterdziestych XX wieku wierzone, że u mężczyzn hormony te wywołują uszkodzenie czynności jąder lub nie wywierają żadnego wpływu. Tymczasem, w 1988 roku opiliśmy jako pierwsi, że pod wpływem E₂, podawanym w okresie dojrzewaniowym u zwierząt doświadczalnych, zwiększeniu ulega liczebność macierzystych komórek plemnikotwórczych – spermatogonii typu A, komórek zapoczątkowujących spermatogenezę [1]. Dwanaście lat później Ebling i wsp. [2] wywołali pełną spermatogenezę do plemników włącznie u transgenicznych myszy pozbawionych genu kodującego

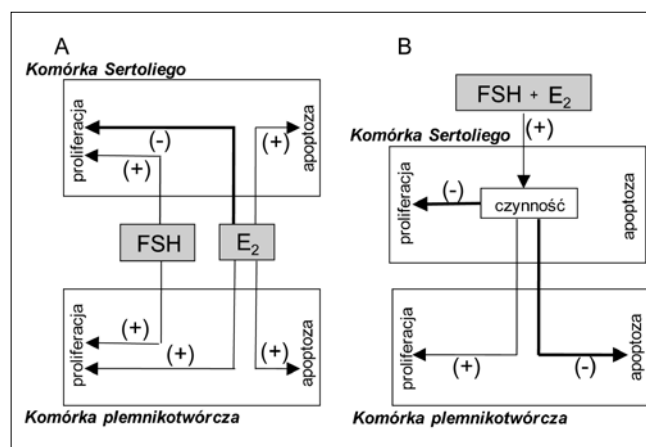
GnRH (z wrodzonym hipogonadyzmem), poprzez implantację peletki wydzielającej E₂. W czasie prowadzenia pierwszych badań [1] oznaczenia stężeń hormonów zwierzęcych we krwi nie były jeszcze dostępne. Nie można było więc wykluczyć, że dodatni wpływ E₂ na zapoczątkowanie spermatogenezy zależał od zmian wydzielania innych hormonów. Udział testosteronu został jednak wykluczony w ten sposób, że równoległe jego podawanie u innej grupy zwierząt nie pobudzało, a hamowało liczebność spermatogonii i eliminowało pobudzający wpływ FSH na liczebność spermatogonii. Nasze wyniki po raz pierwszy wykazały więc także, że testosteron może być hormonem ujemnie regulującym spermatogenezę [3,4], a nie tylko dodatnio, jak dotychczas uważano.

Nasze przypuszczenia, że E₂ może pobudzać spermatogenezę w działaniu bezpośrednim na jądro [1], zostały potwierdzone

jedenaste lat później przez Miura i wsp. [5], którzy wykazali, że zarówno *in vivo* jak i *in vitro* estrogen pobudza, a antyestrogen (tamoksyfen) hamuje samoodnowę spermatogonii. W innych badaniach stwierdzono, że estrogen hamuje apoptozę spermatogonii [6]. Także u sezonowo rozmnażających się nornic wykazano, że w okresie przeddojrzewaniowym podawanie niskich dawek E_2 powoduje przyspieszenie zapoczątkowania procesu spermatogenezy [7]. Wreszcie, w późniejszych badaniach wykazaliśmy, że E_2 podawany w eksperymencie podobnym do wcześniejszego [1], hamuje wydzielanie testosteronu, a nie wpływa na wydzielanie FSH. Stwierdziliśmy, że chociaż podawanie E_2 hamuje biosyntezę testosteronu, to wybitnie nasila pobudzający wpływ FSH na dojrzewanie gonady męskiej. W ten sposób E_2 podawany łącznie z FSH (ale żaden z hormonów osobno) uczestniczył w przedwczesnym wywołaniu pełnych ilościowo przedmiotycznych etapów pierwszej spermatogenezy [8,9]. Dalsze nasze badania oceniające potencjał apoptotyczny i proliferacyjny komórek nabłonka plemnikotwórczego w okresie dojrzewania u szczura wykazały, że o ile E_2 podawany samodzielnie powoduje nasilenie procesu apoptozy zarówno w komórkach Sertoliego, jak i komórkach plemnikotwórczych, o tyle synergistyczne działanie E_2 z FSH hamuje apoptozę komórek plemnikotwórczych [10,11]. Wydaje się, że hamowanie procesu apoptozy komórek plemnikotwórczych pod wpływem synergistycznego działania obu hormonów może być związane z przedwczesnym uzyskaniem przez komórki Sertoliego ich dojrzałości czynnościowej [10]. Tymczasem testosteron eliminuje proapoptotyczne działanie E_2 [11]. Wykazaliśmy też, że E_2 pobudza proliferację komórek plemnikotwórczych, a hamuje namnażanie komórek Sertoliego [11]. Rycina 1 przedstawia schemat działania estradiolu i FSH, podawanych oddzielnie lub razem, na namnażanie i apoptozę komórek plemnikotwórczych i komórek Sertoliego oraz na czynność komórek Sertoliego. E_2 bezpośrednio pobudza namnażanie płodowych komórek płciowych (gonocytów) u samców, przez co uczestniczy już w płodowym rozwoju spermatogenezy [12,13]. Wydaje się więc, że w okresie rozwojowym E_2 razem z FSH jest istotnym sygnałem hormonalnym dla dojrzewania jąder i dla zapoczątkowania spermatogenezy, a testosteron ma działanie ograniczone do eliminacji zależnej od E_2 apoptozy komórek plemnikotwórczych.

W badaniach klinicznych stwierdziliśmy, że podobnie jak u zwierząt, również u mężczyzn E_2 może uczestniczyć w wywołaniu spermatogenezy. Wykazaliśmy bowiem, że u chłopców w wieku 5-8 lat z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym obwodowym (guz z komórek Leydiga lub rozrost komórek Leydiga tzw. testotoksykoza), przy znacznie zwiększonym wydzielaniu E_2 i testosteronu przez jądro, pojawia się przedwcześnie pełna jakościowo spermatogeneza do plemników włącznie (np. dojrzałe plemniki w czwartym roku życia). Ponadto wyższemu poziomowi E_2 we krwi towarzyszył lepszy stan ilościowy przedwczesnej spermatogenezy [14,15,16] (ryc. 2).

O tym, że E_2 jest niezbędny także dla spermatogenezy u dojrzałych płciowo naczelników, świadczy to, że podawanie leków hamujących aromatazę wywołuje głębokie uszkodzenie spermatogenezy u małp i obniżenie liczby plemników w nasieniu [17]. Ochronne działanie E_2 w stosunku do ludzkich komórek plemnikotwórczych poprzez hamowanie ich apoptozy *in vitro* wykazali inni autorzy [18]. Opisano też ochronne działanie E_2 w stosunku do przeżywalności ludzkich plemników *in vitro* [19]. W 1998 roku Sah [20] uzyskał wzrost liczby plemników w nasieniu



Ryc. 1. Schemat działania FSH i estradiolu (E_2), podawanych razem lub oddzielnie na namnażanie i apoptozę komórek plemnikotwórczych i Sertoliego oraz na czynność komórek Sertoliego w czasie dojrzewania płciowego. A – sam E_2 nasila proces apoptozy zarówno komórek plemnikotwórczych jak i Sertoliego podczas gdy sam FSH nie wpływa na apoptozę. Każdy z hormonów działa pobudzająco na namnażanie komórek plemnikotwórczych, jednak o ile namnażanie komórek Sertoliego jest pobudzane przez FSH o tyle sam E_2 hamuje ten proces. B – synergistyczne działanie obu hormonów powoduje przedwczesne dojrzewanie komórek Sertoliego (czynność). Hamowanie namnażania komórek Sertoliego jest nadal obecne, ale zanika wpływ FSH na ich proliferację. Zapoczątkowanie czynności komórek Sertoliego przez FSH + E_2 niweluje proapoptotyczne działania E_2 na komórki Sertoliego a oba hormony łącznie wykazują działanie antyapoptotyczne w stosunku do komórek plemnikotwórczych. W ten sposób łącznie działanie FSH i E_2 , ale żaden z hormonów osobno, wywołuje spermatogenezę w czasie dojrzewania płciowego (wg: Walczak-Jędrzejowska i wsp., Asian J Androl 2008, 10, 585-592; zmodyfikowane).

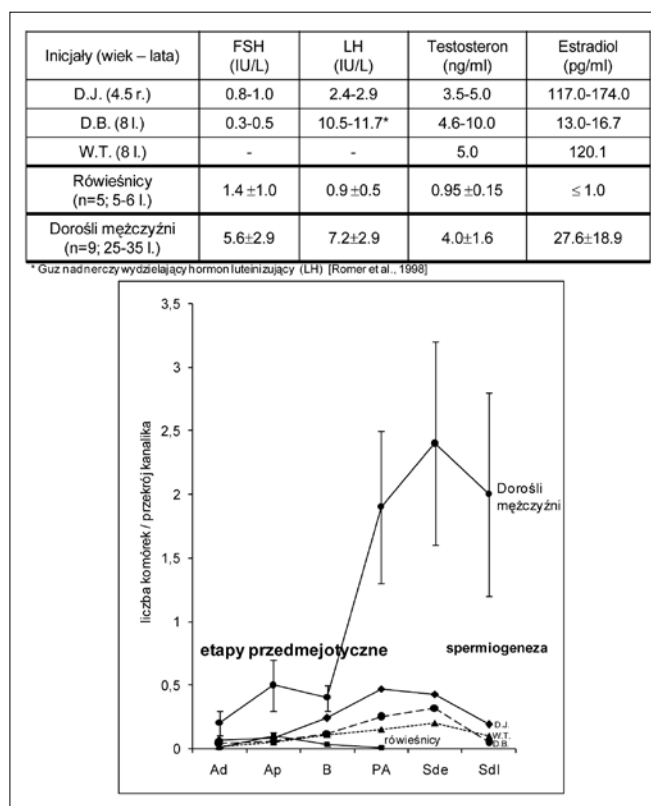
Fig. 1. The effect of FSH and estradiol (E_2), given together or separately on proliferation and apoptosis of germ and Sertoli cells and Sertoli cells function during sexual maturation. A – E_2 alone enhanced apoptosis of both germ and Sertoli cells, while FSH alone had no effect. Each of the hormones stimulates germ cells proliferation, however, Sertoli cells proliferation is enhanced by FSH, but inhibited by E_2 . None of the hormones affects maturation of Sertoli cells. B – synergistic action of both hormones causes precocious maturation of Sertoli cells (function). Inhibition of Sertoli cells proliferation is still present, but the positive effect of FSH alone is absent. Initiation of Sertoli cells function by FSH + E_2 eliminates pro-apoptotic effect of E_2 on Sertoli cells and anti-apoptotic effect on germ cells appears. In that way, simultaneous action of FSH and E_2 , but none of the hormones alone, initiates spermatogenesis during sexual maturation (according to: Walczak-Jędrzejowska et al.; Asian J Androl 2008, 10, 585-592; modified).

mężczyzn z oligozoospermią po doustnym podawaniu etinyloestradiolu wraz z metyl-testosteronem. Były to badania otwarte, niekontrolowane placebo. W połączeniu z wcześniej cytowanymi wydają się one wskazywać, że dodatnia rola E_2 w czynności plemnikotwórczej jąder nie jest ograniczona do okresu dojrzewania płciowego.

W świetle przedstawionych tutaj obserwacji zmiany interpretacji wymagają między innymi te uprzednie, które wykazywały, że okołourodzeniowa ekspozycja na substancje estrogeno-podobne (np. dietylstilbestrol) powoduje zahamowanie wzrostu gonady męskiej, a u dojrzałych zwierząt prowadzi do trwałej niepłodności. Ekspozycja ta może prowadzić raczej do ujemnej regulacji receptora estrogenowego (ER), niż do jego aktywacji [21]. Estrogeny i substancje estrogeno-podobne podawane w dawkach farmakologicznych powodują ponadto hamowanie wydzielania FSH i LH [22], a wtórnie czynności komórek Sertoliego [23], co łączy się z pośrednim, hamującym wpływem na spermatogenezę.

Rola E_2 w transporcie plemników do nasienia

Już w latach siedemdziesiątych XX wieku wykazano dodatnią korelację między stężeniem E_2 w nasieniu a liczbą plemników [24], a także dodatnią rolę E_2 w testach migracji plemników



Ryc. 2. Poziomy hormonów we krwi i średnia liczba komórek plemnikotwórczych reprezentujących poszczególne, następujące po sobie stadia spermatogenezy (od strony lewej do prawej) w jądrach chłopców z rzekomym, przedwczesnym dojrzewaniem (D.J.; D.B.; T.W.), w porównaniu z rówieśnikami (n=5) i dorosłymi mężczyznami (n=9). Ad – spermatogonia A ciemne, Ap – spermatogonia A jasne, B – spermatogonia B, PA – spermatocyty pachytenu, Sde – spermatydy wczesne, Sdl – spermatydy późne. Zauważ jakościowo pełną spermatogenezę u chłopców z przedwczesnym, rzekomym dojrzewaniem (do Sdl włącznie) i wysokimi poziomami estradiolu w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami, gdzie najstarsze komórki plemnikotwórcze osiągają stadium spermatocytów (według Słowikowska-Hilczler i wsp. *Gin Pol* 1995, 66 (2), 71-75; Kula i wsp. *Pediatr Pol* 1996, 3, 269-273; zmodyfikowane).

Fig. 2. Blood levels of hormones and the mean numbers of germ cells representing successive steps of spermatogenesis (from the left to the right) in the testis of boys with pseudo-precocious puberty (D.J., D.B., T.W.), compared with age-matched boys (n=5) and adult men (n=9). Ad – spermatogonia A dark, Ap – spermatogonia A pale, B – spermatogonia B, PA – pachytene spermatocytes, Sde – early spermatids, Sdl – late spermatids. Note qualitatively complete spermatogenesis in pseudo-precocious pubertal boys (up to Sdl), revealing enormously high levels of blood estradiol while spermatogenesis in aged-matched, normal boys reaches spermatocytes. (according to: Słowikowska-Hilczler et al., *Gin Pol* 1995; 66 (2), 71-75 and Kula et al., *Pediatr Pol* 1996, 3, 269-273; modified).

w służy szybkowemu macicy [25]. Badania na myszach transgenicznym pozbawionych ER, tzw. myszach ERKO, umożliwiły poznanie roli E_2 u samców poza gonadami [26]. Myszy te mają prawidłowo zróżnicowane jądra i męski układ płciowy. W okresie dojrzewania w jądrach powstają komórki plemnikotwórcze, ale w okresie dojrzałości płciowej (od 8 tyg. życia) wytwarzanie plemników stopniowo maleje i w końcu ustaje. W tym czasie obserwuje się postępujące poszerzenie światła kanalików jądra i dróg wyprowadzających plemniki. Okazało się, że przy braku ER przyczyną zaburzenia płodności zwierząt jest brak wtórnego wchłaniania płynu kanalikowego w najądrzu (zależny od braku $ER\alpha$). Skutkiem tego występuje wzmożone wsteczne ciśnienie wewnątrzkanalikowe, mechaniczny ucisk płynu kanalikowego na nabłonek plemnikotwórczy i zaburzenia tworzenia i wydalenia plemników z jąder [27].

U osobników płci męskiej odkryto dwa rodzaje receptorów dla E_2 : $ER\alpha$ (estrogen receptor α) i $ER\beta$ (estrogen receptor β) [28,29]. $ER\beta$ i aromataza są obecne w komórkach plemniko-

twórczych ludzi (por. piśmiennictwo poz. [30]). Niedawno wykazano obecność $ER\alpha$ i $ER\beta$ w ludzkich plemnikach, co może być związane z wywoływaniem przez E_2 kapacytacji, reakcji akrosomalnej i przedłużenia żywotności plemników [19]. $ER\alpha$ i β są obecne także w najądrzu [31] i prąciu [32,33].

U mężczyzny z wrodzonym niedoborem aromatazy z powodu mutacji genu CYP19 podawano substytucyjnie E_2 . Przeszkórne podawanie E_2 w dawce 50 μ g dwa razy w tygodniu przez trzy miesiące wywołało wzrost stężenia plemników w nasieniu z $17,4 \times 10^6/ml$ do $23,1 \times 10^6/ml$ i gwałtowny spadek do $1,1 \times 10^6/ml$ po zaprzestaniu leczenia [34].

U innego mężczyzny z tym zaburzeniem stwierdzono zeszkliwienie kanalików plemnikotwórczych i wnętrostwo. Nie można więc ocenić, czy brak aromatazy odpowiadał za zaburzenie organogenezy jąder i wnętrostwo, czy też wnętrostwo pojawiło się niezależnie i to wnętrostwo, a nie brak aromatazy, było przyczyną braku spermatogenezy [35]. Z kolei nadmierną ekspresję genu aromatazy wykazano w guzach jądra [36].

E_2 a maskulinizacja mózgu

W okresie okołourodzeniowym pod wpływem androgenów następuje ustalenie charakterystycznego dla płci męskiej acyklicznego typu wydzielania gonadoliberyny przez podwzgórze oraz samczy typ zachowania przy kopulacji (odruch krycia) [37]. Testosteron wywołuje różnice płciowe w budowie mózgu, m.in. wzrost wielkości jądra przedwzrokowego przyśrodkowego podwzgórza w mózgu samców, które jest ponaddwukrotnie większe niż u samic. Ponadto testosteron jest odpowiedzialny za męskie zachowania płciowe w okresie dojrzałości [38]. Stwierdzono także, że podwzgórze i układ limbiczny, które kontrolują zachowania płciowe u kręgowców, zawierają receptory zarówno dla testosteronu, jak i dla E_2 oraz aromatazę, enzym przemiany testosteronu do E_2 [39]. W mózgu dorosłych mężczyzn aktywność aromatazy jest trzykrotnie wyższa niż u kobiet [40]. W związku z tym początkowo postulowano, że przy maskulinizującym działaniu testosteronu na mózg pośredniczy E_2 [41]. Brak maskulinizacji mózgu u płodów żeńskich tłumaczono brakiem wydzielania E_2 przez płodowy jajnik, a także tym, że E_2 pochodzący z łożyska ulega całkowitemu związaniu przez alfa-fetoproteinę płodu (AFP). AFP nie łączy się natomiast z testosteronem (u płodów samczych) (por. piśmiennictwo poz. [42]). Okazało się jednak, że u mężczyzny z naturalną mutacją genu CYP19, kodującego aromatazę, identyfikacja płciowa jest prawidłowa (męska), stąd wydaje się, że E_2 nie ma zasadniczego znaczenia dla maskulinizacji mózgu u człowieka [43,44,45]. Prawdopodobnie estrogeny nie mają też znaczenia dla powstania heteroseksualnego popędu płciowego, gdyż samce ERKO α i ArKO (pozbawione aromatazy) wykazują popęd płciowy w kierunku samic. Są one jednak mniej agresywne i mają niższą częstotliwość kopulacji, a kopulacja odbywa się bez penetracji i ejakulacji [46]. Tak więc, o ile proces maskulinizacji mózgu zależy głównie od testosteronu i aktywacji receptora androgenowego [47], to zdolność do kopulacji u samca wymagać może działania estrogenów w mózgu.

Wiadomo także, że E_2 – oprócz wpływu na zachowania płciowe – jest odpowiedzialny za rozwój funkcji poznawczych i ma działanie protekcyjne przeciwko neurodegeneracji w ostrym i przewlekłym uszkodzeniu mózgu (por. piśmiennic-

two poz. [48,49]). W procesach tych uczestniczy ER α [50].

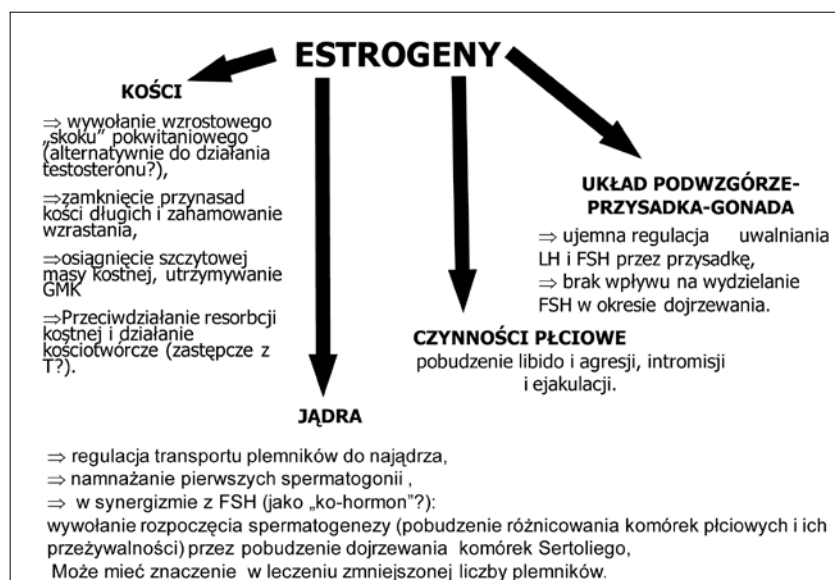
E₂ a kości

U myszy ERKO stwierdzono o 10% mniejszą gęstość mineralną kośćca niż u myszy dzikich. Obserwacje te zostały potwierdzone wkrótce u ludzi. Dzięki pierwszym obserwacjom dorosłych mężczyzn z wrodzonymi mutacjami genu kodującego ER lub genu kodującego aromatazę stwierdzono, że występuje u nich nasilona osteoporoza i opóźniony wiek kostny. Mają oni wysoki wzrost (ponad 2,2 m) wraz z brakiem fizjologicznego zamknięcia chrząstek nasadowych kości długich po dojrzewaniu płciowym, i ciągle rosną. Wykazują także eunuchoidalne proporcje ciała i znaczną koślawość kolan. Wskazało to po raz pierwszy na znaczącą lub wyłączną rolę E₂ w zamykaniu przynasad kości długich (zakończeniu wzrostu ciała) oraz w mineralizacji kośćca u mężczyzn, przypisywanych jak dotychczas wyłącznie testosteronowi [51].

W 2003 roku van Pottelbergh i wsp. [52] badali corocznie, przez cztery kolejne lata, związek między poziomem biodostępnego (niezwiązanego z SHBG) E₂ i biodostępnego testosteronu a gęstością mineralną kości u dwustu czterdziestu mężczyzn w wieku od 71 do 86 lat. Badali też polimorfizm tetranukleotydu (TTTA)_n genu CYP19, odpowiedzialnego za konwersję testosteronu do E₂, który być może moduluje działanie E₂ w kościach. Osoby homozygotyczne dla skrócenia allelu (TTTA)_n genu CYP19 wykazywały wyższy stopień utraty mineralnej kości, niż osoby heterozygotyczne. Wykazali oni, że wyższy poziom biodostępnego E₂, a nie biodostępnego testosteronu, ma związek z mniejszą utratą mineralną kości u mężczyzn w wieku starczym. Badania te potwierdzają, że E₂ u mężczyzn jest odpowiedzialny za regulację wzrostu i gęstości mineralnej kości. Natomiast testosteron jest odpowiedzialny za dymorfizm płciowy budowy kośćca, a w działaniu bezpośrednim pobudza wzrost części korowej trzonów kości u mężczyzn [53].

Podsumowanie

W uzupełnieniu dotychczasowej tradycyjnej wiedzy o biologicznym znaczeniu androgenów u mężczyzn i estrogenów u kobiet należy dodać, że już w życiu płodowym niektóre efekty biologicznego działania testosteronu zależeć mogą od jego przemiany do E₂. W wielu działaniach u płci męskiej testosteron jest prehormonem dla E₂, a E₂ – hormonem ostatecznym. W wielu tkankach docelowych E₂ współdziała z testosteronem z zachowaniem swoistości receptorowej (ER i androgenowego). E₂ współdziała przy maskulinizacji mózgu u zwierząt, chociaż u ludzi w roli tej dominują prawdopodobnie androgeny. U ludzi i zwierząt płci męskiej w okresie dojrzewania płciowego, dodatnie dominujące działanie E₂ polega na: 1. pobudzaniu namnażania spermatogonii, komórek wyjściowych dla spermatogenezy, 2. współdziałaniu z FSH przy wywołaniu dojrzewania jądra i zapoczątkowania spermatogenezy, 3. pobudzaniu wzrostu i mineralizacji kości, 4. hamowaniu wzrostu kości długich w końcowym okresie dojrzewania płciowego. W życiu dorosłym



Ryc. 3. Zestawienie głównych punktów działania E₂ u mężczyzn. GKM – gęstość mineralna kości; T – testosteron; LH – hormon luteinizujący; FSH – hormon follikulotropowy.

Fig. 3. Main actions of E₂ in men. GKM – bone mineral density, T – testosterone, LH – luteinizing hormone, FSH – follicle stimulating hormone.

E₂ uczestniczy w utrzymywaniu spermatogenezy, w procesie transportu plemników oraz ma dodatni wpływ na ich przeżywalność. Zestawienie głównych punktów działania E₂ u mężczyzn przedstawia rycina 3.

Praca finansowana w ramach grantów Uniwersytetu Medycznego nr 502-11-565 i 503-1089-2/3.

Piśmiennictwo / References

1. Kula K: *Induction of precocious maturation of spermatogenesis in infant rats by human menopausal gonadotropin and inhibition by simultaneous administration of gonadotropins and testosterone.* Endocrinology 1988, 122, 34-39.
2. Ebling FJP, Brooks AN, Cronin AS, Ford H, Kerr JB: *Estrogenic induction of spermatogenesis in the hypogonadal mouse.* Endocrinology 2000, 141, 2861-2869.
3. Kula K, Rodriguez-Rigau LJ, Steinberger E: *Synthesis of testosterone and 5-reduced androgens during initiation of spermatogenesis in the rat.* Andrologia 1983, 15, 627-634.
4. Kula K: *Gonadotropins, androgens and estradiol versus the function of the seminiferous epithelium: an enlarged model for the hormonal control of the initiation of spermatogenesis.* Endokr Pol 1990, 41, 305-314.
5. Miura T, Miura C, Ohta T et al: *Estradiol-17 β stimulates the renewal of spermatogonia stem cells in males.* Biochem Biophys Res Commun 1999, 264, 230-234.
6. Betka M, Callard GV: *Negative feedback control of the spermatogenic progression by testicular estrogen synthesis insights from the shark testis model.* APMIS 1998, 106, 232-258.
7. Gancarczyk M, Paziewska-Hejmej A, Carreau S et al.: *Dose- and photo period-dependent effects of 17beta-estradiol and the anti-estrogen ICI 162,780 on testicular structure, acceleration of spermatogenesis, and aromatase immunoexpression in immature bank voles.* Acta Histochem 2004, 106, 269-278.
8. Kula K, Walczak-Jędrzejowska R, Słowikowska-Hilczer J, Oszukowska E: *Estradiol enhances the stimulatory effect of FSH on testicular maturation and contributes to precocious initiation of spermatogenesis.* Mol Cell Endocrinol 2001, 178, 89-97.

9. Walczak-Jędrzejowska R, Kula K: Podawanie estradiolu łącznie z FSH potęguje wpływ FSH na rozpoczęcie dojrzewania jądra przy wzmocnionym wydzielaniu prolaktyny. *Post Biol Kom* 1999, 26, 103-108.
10. Walczak-Jędrzejowska R, Słowikowska-Hilczer J, Marchlewska K, Kula K: Maturation, proliferation and apoptosis of seminal tubule cells at puberty after administration of estradiol, FSH or both. *Asian J Androl* 2008, 10, 585-592.
11. Walczak-Jędrzejowska R, Słowikowska-Hilczer J, Marchlewska K et al: During seminiferous tubule maturation testosterone and the synergistic action of FSH with estradiol support germ cell survival while estradiol alone has an inhibitory, pro-apoptotic effect. *Folia Histochem Cytobiol* 2007, 45 (Suppl 1), 59-64.
12. Lio H, Papadopoulos V, Vidic B et al: Regulation of rat testis gonocyte proliferation by platelet-derived growth factor and estradiol: identification of signaling mechanisms involved. *Endocrinology* 1997, 138, 1289-1298.
13. Thuiller R, Wang Y, Culty M: Prenatal exposure to estrogenic compounds alters the expression pattern of platelet-derived growth factor receptors alpha and beta in neonatal rat testis: identification of gonocytes as targets of estrogen exposure. *Biol Reprod* 2003, 68, 867-880.
14. Kula K, Słowikowska-Hilczer J, Romer TE et al: Przedwczesne dojrzewanie jądra przy nadmiernym wydzielaniu estradiolu i testosteronu przez komórki Leydiga. *Pediatr Pol* 1996, 3, 269-273.
15. Romer TE, Sachnowska K, Savage MO, Kula K et al: Luteinizing hormone secreting adrenal tumour as a cause of precocious puberty. *Clin Endocrinol* 1998, 48, 367-372.
16. Słowikowska-Hilczer J, Metera M, Walczak R, Kula K i in: Spermatogeneza u chłopców z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym przy nadmiarze testosteronu i estradiolu. *Ginekol Pol* 1995, 66 (2), 71-75.
17. Shetty G, Krishnamurthy H, Krishnamurthy HN et al: Effect of estrogen deprivation on the reproductive physiology of male and female primates. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997, 61, 157-166.
18. Pentikäinen V, Erkkila K, Suomalainen L et al: Estradiol acts as a germ cell survival factor in the human testis *in vitro*. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85, 2057-2067.
19. Aquila S, Sisci D, Gentile M et al: Estrogen receptor (ER) α and ER β are both expressed in human ejaculated spermatozoa: evidence of their direct interaction with phosphatidylinositol-3-OH kinase act pathway. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89, 1443-1451.
20. Sah P: Role of low-dose estrogen-testosterone combination therapy in men with oligospermia. *Fertil Steril* 1998, 70, 780-781.
21. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P et al: Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* 1996, 104 (4), 741-743.
22. Chowdhury M, Steinberger E: Pituitary and plasma levels of gonadotropins in foetal and newborn male and female rats. *J Endocrinol* 1976, 69, 381-384.
23. Sharpe RM: The roles of oestrogen in the male. *Trends Endocrinol Metab* 1998, 9, 371-378.
24. Tea N, Castanier M, Grenier J, Scholler R: Estrogen levels in seminal plasma. Comparison with the spermogram. *Ann Endocrinol* 1972, 33, 297-298.
25. Beck KJ, Herschel S, Hungershofer R, Schwinger E: The effect of steroid hormones on motility and selective migration of X- and Y-bearing human spermatozoa. *Fertil Steril* 1976, 27, 407-412.
26. Eddy H, Washburn TF, Bunch DO et al: Targeted disruption of the estrogen receptor gene in male mice causes alteration of spermatogenesis and fertility. *Endocrinology* 1996, 137, 4796-4805.
27. Hess RA, Bunick D, Lee KH et al: A role of oestrogens in the male reproductive system. *Nature* 1997, 390, 509-512.
28. Mosselman S, Polman J, Dijkema R: ER β : identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996, 392, 49-53.
29. Tremblay GB, Tremblay A, Copeland NG et al: Cloning, chromosomal localization, and functional analysis of the murine estrogen receptor- β . *Mol Endocrinol* 1997, 11, 353-365.
30. Carreau S, Genissel C, Bilińska B, Levallet J: Sources of oestrogen in the testis and reproductive tract of the male. *Int J Androl* 1999, 22, 211-223.
31. Kolasa A, Wiszniewska B, Marchlewicz M, Wenda-Różewicka L: Localization of oestrogen receptors (ER alpha and ER beta) in the human and rat epididymides. *Folia Morphol* 2003, 62, 467-469.
32. Dietrich W, Haitel A, Huber JC, Reiter WJ: Expression of estrogen receptors in human corpus cavernosum and male urethra. *J Histochem Cytochem* 2004, 52, 355-360.
33. Jesmin S, Mowa CN, Matsuda N et al: Evidence for a potential role of estrogen in the penis: detection of estrogen receptor-alpha and -beta messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology* 2002, 143, 4764-4774.
34. Herrmann BL, Saller B, Janssen OE et al: Impact of estrogen replacement therapy in male with congenital aromatase deficiency caused by a novel mutation in the CYP19 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87, 5476-5484.
35. Maffei L, Murata Y, Rochira V et al: Dysmetabolic syndrome in a man with a novel mutation of the aromatase gene: effects of testosterone, alendronate, and estradiol treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89, 61-70.
36. Shozu M, Zhao Y, Bulun SE, Simpson ER: Multiple splicing events involved in regulation of human aromatase expression by a novel promoter, 16. *Endocrinology* 1998, 139, 1610-1617.
37. Pfaff DW, Zigmond RE: Neonatal androgen effects on sexual and non-sexual behavior of adult rats tested under various hormone regimes. *Neuroendocrinology* 1971, 7, 129-145.
38. Jarzab B, Gubala E, Achtelek W et al: Postnatal treatment of rats with beta-adrenergic agonist or antagonist influences differentiation of sexual brain function. *Exp Clin Endocrinol* 1989, 94, 61-72.
39. Morrell JI, Pfaff DW: A neuroendocrine approach to brain function: Localization of sex steroid concentrating cells in vertebrate brains. *Amer Zool* 1978, 18, 447-453.
40. Roselli CE, Resko JA: The distribution and regulation of aromatase activity in the central nervous system. *Steroids* 1987, 50, 495-508.
41. Roselli CE, Klosterman SA, Fasasi TA: Sex differences in androgen responsiveness in the rat brain: regional differences in the induction of aromatase activity. *Neuroendocrinology* 1996, 64, 139-145.
42. Kula K, Słowikowska-Hilczer J: Konsekwencje zaburzeń działania hormonów płciowych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego: zmiany behawioralne, anatomiczne i czynnościowe. *Neurol Neurochir Pol* 2003, 37v(3), 19-38.
43. Conte FA, Grumbach MM, Ito Y et al: A syndrome of female pseudohermaphroditism, hypergonadotropic hypogonadism, and multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase (P450arom). *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 78, 1287-1292.
44. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER et al: Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 10, 3689-3698.
45. Smith EP, Boyd J, Frank GR et al: Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *New Engl J Med* 1994, 331, 1056-1061.
46. Couse JF, Korach KS: Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us? *Endocrinol Rev* 1999, 20, 358-417.
47. Sato T, Matsumoto T, Kawano H et al: Brain masculinization requires androgen receptor function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, 101, 1673-1680.

48. Członkowska A, Kobayashi A: *Czy płeć wpływa na przebieg udaru mózgu?* Neurol Neurochir Pol 2003, 37 (3), 51-62.
49. Grabowska A: *Wpływ estrogenów na procesy poznawcze.* Neurol Neurochir Pol 2003, 37 (3), 9-18.
50. Vegeto E, Belcredito S, Etteri S et al: *Estrogen receptor- α mediates the brain anti-inflammatory activity of estradiol.* Proc Natl Acad Sci USA 2003, 100, 9614-9629.
51. Carani C, Qin K, Simoni M et al: *Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency.* New Engl J Med 1997, 337, 91-95.
52. Von Pottelbergh I, Goemaere S, Kaufman JM: *Bioavailable estradiol and aromatase gene polymorphism are determinants of bone mineral density changes in men over 70 years of age.* J Clin Endocrinol Metab 2003, 88, 3075-3081.
53. Seeman E: *From density to structure: growing up and growing old on the surfaces of bone.* J Bone Miner Res 1997, 12, 509-521.

Adres do korespondencji / Correspondence

Krzysztof Kula
Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności UM
ul. dr. Sterlinga 3
91-425 Łódź
tel./fax (042) 633 07 05
kkula@csk.umed.lodz.pl

Zmodyfikowana metoda fenestracji osłonek jądra w zapobieganiu powstawania pooperacyjnego wodniaka jądra po operacji żyłaków powrózka nasiennego

Modified fenestration of tunica vaginalis in prevention of post-operative hydrocele in boys operated due to varicocele

Marek Krakós, Mieczysław Miodek, Jerzy Niedzielski

Oddział Kliniczny Chirurgii i Urologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 4 UM w Łodzi

Słowa kluczowe/key words

żyłaki powrózka nasiennego ► młodociani ► operacja laparoskopowa ► wodniak pooperacyjny ► fenestracja otoczek jądra
varicocele ► adolescents ► laparoscopy ► reactive hydrocele ► tunica vaginalis fenestration

Streszczenie

Wstęp. Najczęstszym powikłaniem po leczeniu operacyjnym żyłaków powrózka nasiennego (żpn) jest wodniak jądra. Wodniak powstaje w wyniku zaburzenia równowagi między ilością płynu wytwarzanego przez otoczek jądra, a jego wchłanianiem i odpływem przez naczynia limfatyczne.

Cel pracy. Ocena skuteczności zmodyfikowanej metody fenestracji otoczek jądra w zapobieganiu powstawaniu wodniaka jądra u chłopców operowanych z powodu żpn.

Materiał i metody. Analizie poddano dokumentację 79 chłopców z lewostronnymi żpn, w wieku od 12 do 18 lat (śr. 14,7 roku), operowanych w latach 1999-2007. Pacjentów podzielono na dwie grupy. Grupa I: 42 chłopców, u których wykonano jedynie warikocelktomię laparoskopową. Grupa II: 37 pacjentów, u których oprócz warikocelktomii wykonano wycięcie okienka w otoczkach jądra w modyfikacji autorów pracy.

Wyniki. W grupie I wodniak jądra wystąpił w 7 przypadkach (16%), w gr. II – u 3 pacjentów (8%). Częstość występowania pooperacyjnego wodniaka jądra w grupie pacjentów po warikocelktomii z fenestracją była statystycznie istotnie mniejsza niż w grupie chłopców po warikocelktomii bez fenestracji ($p < 0,05$).

Wnioski. Autorzy pracy uważają, że wycięcie okienka w otoczkach jądra podczas zabiegu przecięcia naczyń jądrowych istotnie zmniejsza ryzyko powstania wodniaka jądra u pacjentów operowanych z powodu żpn.

Summary

Introduction. Hydrocele is the most common complication after operative treatment of varicocele. Its creation is an effect of disorders in balance between production and outflow of liquid within tunica vaginalis.

The aim of the study. Evaluation of efficacy of modified fenestration of tunica vaginalis in prevention of post-operative hydrocele in boys operated due to varicocele.

Material and methods. Medical records of 79 boys with left-sided varicocele, aged 12 to 18 yrs (mean 14,7 yrs), treated in the Department of Pediatric Surgery and Urology in Lodz between 1997 and 2007 were analyzed. Patients were divided in two groups; Group I. – 42 boys who underwent laparoscopic varicocelectomy only, and Group II. – 37 patients who underwent varicocelectomy completed by tunica vaginalis fenestration of ipsilateral testis in authors' modification.

Results. Seven boys (16%) of Group I. and 3 patients of Group II. developed post-operative reactive hydrocele. Its incidence in patients after varicocelectomy with tunica vaginalis fenestration was statistically significantly lower than in boys after standard Palomo varicocelectomy ($p < 0.05$).

Conclusions. Ipsilateral triangle fenestration of tunica vaginalis done simultaneously with standard Palomo varicocelectomy may in authors' opinion significantly decrease risk of post-operative hydrocele creation in adolescents with varicocele.

Wprowadzenie

Żyłaki powrózka nasiennego (żpn) są jedną z najczęstszych przyczyn zaburzeń płodności u mężczyzn [1]. Wśród osób z obniżonymi parametrami nasienia poszerzenie naczyń splotu wiciowa-

tęgo stwierdzane jest u 30-50% pacjentów [1,2]. Pierwsze objawy poszerzenia naczyń splotu wiciowatego pojawiają się u chłopców w wieku 10-14 lat i proces postępuje z upływem czasu [1,3]. W populacji chłopców i młodych mężczyzn między 15 a 25 r.ż. żpn manifestują się klinicznie z częstością 12,4-17,8%, w prze-

ważącej części po stronie lewej [92%], rzadziej prawostronnie i obustronnie (8%) [1,2,3]. Klinicznym następstwem żpn jest podwyższenie temperatury moszny i następowe zmiany morfologiczne jądra powodujące zmniejszenie jego objętości oraz obniżenie parametrów nasienia: zmniejszenie średniej liczby plemników poniżej 20 mln/1ml, obniżenie ruchliwości plemników oraz wzrost liczby form niedojrzałych (spermatyd) w ejakulacji [3,4,5].

Leczenie operacyjne, polegające na przecięciu naczyń jądrowych, wykonuje się od ponad pięćdziesięciu lat. Klasyczna operacja Palomo polega na dotarci do przestrzeni pozaotrzewnowej oraz podwiązaniu i przecięciu (wysoko) całego pęczka zawierającego tętnicę i żyły jądrowe oraz naczynia chłonne. Najczęstszymi powikłaniami tych operacji są wodniaki jąder (9,6-24%) i nawrót żpn (2,8-3,9%) [6,7,8,9]. Obecnie zabiegi klasyczne zostały zastąpione przez techniki laparoskopowe i podpachwinowy mikrochirurgiczny dostęp do naczyń spłotu wiciowatego [10,11,12,13]. Głównym celem tych zabiegów jest przecięcie naczyń żylnych jądrowych i oszczędzenie tętnicy i naczyń chłonnych, by zmniejszyć ryzyko powstania pooperacyjnego wodniaka jądra [14,15,16]. Identyfikacja naczyń chłonnych podczas otwartej operacji stwarza jednak problemy techniczne, dlatego odsetek wodniaków jądra u pacjentów po zabiegach mikrochirurgicznych sięga nawet 7%, w porównaniu z częstością 1,9% po zabiegach laparoskopowych z zastosowaniem optyki powiększającej dziesięcio- lub dwudziestokrotnie [10,11,14,15].

Cel pracy

Ocena skuteczności zastosowania chirurgicznej fenestracji otoczek jądra w zapobieganiu powstawaniu wodniaka jądra u chłopców z żpn operowanych techniką laparoskopową.

Materiał i metody

Badaniem objęto siedemdziesięciu dziewięciu chłopców z lewostronnymi żpn, w wieku od 12 do 18 lat (śr. 14,7 roku), operowanych w Klinice Chirurgii i Onkologii Dziecięcej i Oddziale Klinicznym Chirurgii i Urologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 4 UM w Łodzi w latach 1999-2007.

Do operacji kwalifikowano pacjentów z żpn III stopnia według Dubina Amelara w oparciu o oryginalny protokół badania ultrasonograficznego uwzględniający [3]:

1. wskaźnik atrofii jądra, obliczony z porównania objętości obu jąder,
2. szerokość naczyń żylnych w splocie wiciowatym jądra,
3. obecność fali zwrotnej w badaniu USG-Doppler falą ciągłą.

U części pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu operacyjnego z powodu zylaków powrózka nasiennego wykonywano fenestrację otoczek jądra po stronie lewej w modyfikacji autorów [17]. Na tej podstawie pacjentów podzielono na dwie grupy. Grupę I stanowiło czterdziestu dwóch chłopców w wieku od 12 do 18 r.ż. (śr. 14,9 r.), u których wykonano jedynie warikocelktomię laparoskopową. W grupie II znalazło się trzydziestu siedmiu pacjentów w wieku od 13 do 17 lat (śr. 14,1 r.), u których oprócz warikocelktomii wykonano wycięcie okienka w otoczkach jądra.

Wszyscy pacjenci po zabiegu pozostawali pod opieką Poradni Patologii Jądra. Kontrolne badania kliniczne i ultrasonograficzne u wszystkich operowanych chłopców wykonano po 3, 6 i 12 miesiącach od zabiegu.

Okres obserwacji w badanej grupie pacjentów wynosi od 13 miesięcy do 9 lat (śr. 5,4 r.).

Za wodniaka jądra uznano arbitralnie ilość płynu w otoczkach jądra przekraczającą 10 ml objętości, obliczoną w badaniu ultrasonograficznym.

Analizę statystyczną wykonano za pomocą testu χ^2 .

Opis techniki operacyjnej

U wszystkich pacjentów zabieg wykonano techniką laparoskopową. Operację rozpoczynano od cięcia podpępkowego i wytworzenia odmy otrzewnowej za pomocą igły Veresa. Po wypełnieniu otrzewnej CO₂, zakładano pierwszy port, przez który wprowadzano kamerę i wykonywano inspekcję jamy brzusznej. Pod kontrolą wzroku zakładano drugi port w prawym dole biodrowym około 2 cm poniżej przedniego górnego kolca biodrowego. Następnie nacinano otrzewną ścienną po obu stronach naczyń jądrowych lewych i preparowano naczynia. Na naczynia jądrowe zakładano klipsy i przecinano je między klipsami.

Wycięcie okienka w otoczkach jądra rozpoczynano od poprzecznego cięcia na skórze moszny po lewej stronie, którym odsłaniano osłonki jądra, zapinano na nich trzy kleszczyki i wycinano między nimi nożem diatermicznym w otoczkach trójkątny otwór o równych bokach długości około 1,5 cm (ryc. 1). Następnie wykonywano hemostazę i zamykano ranę na mosznie szwami na tkankę podskórną i skórę.

Wyniki

W całej analizowanej grupie siedemdziesięciu dziewięciu chłopców pooperacyjne wodniaki jąder obserwowano w dziesięciu przypadkach (12,6%). W grupie I pacjentów po warikocelktomii bez fenestracji otoczek jądra stwierdzono siedem wodniaków jąder (16%). W grupie II, w której warikocelktomię uzupełniono o wycięcie okienka w otoczkach jądra, odnotowano trzy wodniaki jąder (8%) (tab. I).

Częstość występowania pooperacyjnego wodniaka jądra w grupie pacjentów po warikocelktomii z fenestracją była statystycznie istotnie mniejsza, niż w grupie chłopców po warikocelktomii bez fenestracji ($p < 0,05$).

W grupie I większość wodniaków (5-71%) stwierdzono już po trzech miesiącach od operacji, pozostałe dwa wodniaki pojawiły się u pacjentów sześć i dwanaście miesięcy od operacji. W grupie II jeden wodniak pojawił się u chłopca trzy miesiące po operacji, u pozostałych dwóch pacjentów wodniaki stwierdzono po dwunastu miesiącach od zabiegu (tab. I).

Wodniaki o objętości przekraczającej 40 ml obserwowano u trzech pacjentów z grupy I. (7,1%) i u jednego pacjenta

Tab. I. Liczba wodniaków stwierdzonych w badaniach kontrolnych po 3, 6 i 12 miesiącach od zabiegu.

Table I. Number of hydroceles observed 3, 6 and 12 months after operation.

| | Czas od zabiegu (w miesiącach) | | | |
|----------|--------------------------------|---------|---------|-------|
| | 3 | 6 | 12 | Razem |
| Grupa I | 5 | 1 | 1 | 7 |
| Grupa II | 1 | 0 | 2 | 3 |
| Razem | 6 (60%) | 1 (10%) | 3 (30%) | 10 |

z grupy II (2,7%). U wszystkich tych pacjentów usunięto wodniaki operacyjnie. U pozostałych sześciu pacjentów z mniejszymi wodniakami jąder z obu grup usunięto je stosując, opisaną wcześniej przez autorów metodę sklerotyzacji aspiracyjnej z użyciem Polidocanolu [11] (tab. II).

Z innych powikłań obserwowano pooperacyjny krwiak moszny (w tkankach miękkich) u jednego pacjenta z grupy II. Zastosowano leczenie zachowawcze i w kontrolnym badaniu USG po sześciu miesiącach stwierdzono całkowite wchłonięcie się krwiaka.

U żadnego z operowanych siedemdziesięciu dziewięciu pacjentów nie obserwowano wznowy (przetrwania) żylaków.

Dyskusja

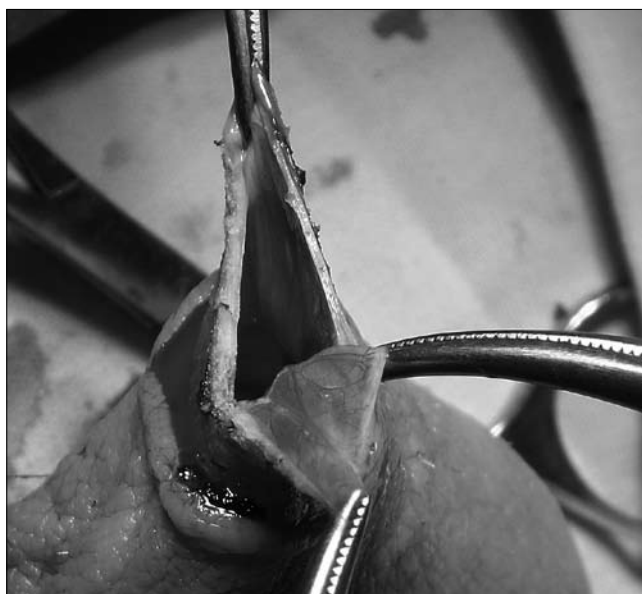
Żylaki powrózka nasiennego z powodu dużej częstości występowania są znaczącym problemem, gdyż powodują zaburzenia płodności u mężczyzn [1,2,3,4].

Trudno byłoby określić jednoznacznie, kiedy rozpoczynają się w chorej gonadzie destrukcyjne zmiany morfologiczne, których skutkiem będzie w przyszłości obniżenie parametrów nasienia. Paduch i Niedzielski wykazali w swoich badaniach, że zmiany degeneracyjne w jądrach chorych z żpn rozpoczynają się już przed okresem pokwitania i prowadzą do zmniejszenia objętości zajętego jądra i obniżenia parametrów nasienia [3,4]. Aby zapobiec tym zmianom, leczenie operacyjne powinno być podejmowane już u nastolatków z żpn na podstawie ustalonych kryteriów ultrasonograficznych [3,4,18]. Inni autorzy są podobnego zdania w tej kwestii [10,11,19,20].

Najczęstszym powikłaniem варикоcektomii, niezależnie od metody operacyjnej, jest wodniak jądra [3,6,7,8,12,13,17]. Przyczyną jego powstania jest według części badaczy przecięcie wraz z naczyniami jądroowymi naczyń limfatycznych odprowadzających chłonkę z osłonek jądra. Powoduje to zaburzenia równowagi między ilością płynu wydzielanego przez osłonki jądra a jego resorpcją i odpływem przez naczynia chłonne. W niektórych ze stosowanych obecnie metod operacyjnych dąży się do oszczędzenia naczyń chłonnych lub wytworzenia alternatywnej drogi odpływu nadmiaru płynu z otoczek jądra. Ma to zapewnić równowagę między ilością wytwarzanego przez otoczki jądra płynu a jego wchłanianiem [14,15,16,21].

Zastanawia jednak, że wodniak jądra pojawia się „tylko” u około 10% operowanych z powodu żpn i że u części pacjentów (w badanej grupie u około 10% chłopców) obecność płynu w otoczkach jądra stwierdza się przed zabiegiem operacyjnym. Jego pojawienie się nie jest zatem skutkiem przecięcia naczyń chłonnych, a raczej efektem samych żylaków, obecności fali zwrotnej i zastój żylnej [1,3].

W dostępnym piśmiennictwie brak jest jednoznacznej opinii na temat potencjalnie szkodliwego wpływu wodniaka jądra



Ryc. 1. Trójkątne okienko wycięte w otoczkach ipsilateralnego jądra.

Fig. 1. Triangle fenestration of the tunica vaginalis of the ipsilateral testicle.

na spermatogenezę. Atteya i wsp. uważają, że duży wodniak jądra stanowi powłokę, która pochłaniając energię cieplną, powoduje przegrzanie jądra. Podwyższona temperatura może utrzymywać się pomimo skutecznej operacji żpn [21].

Zwykle po każdej варикоcektomii w otoczkach jądra znajduje się niewielka ilość płynu, uwidaczniana podczas kontrolnego badania USG, którego obecność nie ma znaczenia klinicznego. W większości przypadków płyn ten ulega samoistnemu wchłonięciu [7,8,22]. W związku z powyższym przyjęliśmy arbitralnie 10 ml płynu jako minimalną objętość wodniaka jądra.

W tej pracy zaprezentowaliśmy zmodyfikowaną metodę fenestracji osłonek jądra, która w istotny sposób redukuje częstość występowania wodniaka jądra po klasycznej laparoskopowej варикоcektomii bez oszczędzania naczyń chłonnych jądra. Przyjęliśmy założenie, że płyn gromadzący się wokół jądra wydośnie się przez otwór wycięty w osłonkach i zostanie wchłonięty w tkance podskórnej. Wycięcie otworu w kształcie trójkąta (modyfikacja własna) zabezpiecza przed samoistnym zamknięciem osłonek, co zdarzało się na początku naszej serii. Wszyscy trzej pacjenci z grupy II, u których stwierdzono pooperacyjny wodniak jądra, byli operowani w latach 1999-2002. W okresie tym wycinaliśmy owalny otwór w otoczkach jądra, co umożliwiło prawdopodobnie jego samoistne zamknięcie i zasklepienie. Po przeanalizowaniu tych przypadków dokonaliśmy standaryzacji metody wycinania trójkątnego otworu w otoczkach, którą stosujemy od roku 2002. Od momentu modyfikacji fenestracji osłonek nie obserwowaliśmy w tej grupie pacjentów pooperacyjnych wodniaków jąder. Wyniki leczenia w naszym ośrodku przy zastosowaniu metody fenestracji osłonek jądra są porównywalne z wynikami uzyskiwanymi po zabiegach mikrochirurgicznych żpn [8,12,13,22].

W grupie I większość wodniaków (72%) stwierdzono już przy pierwszej kontroli po trzech miesiącach od operacji, co wskazuje na wczesny mechanizm ich wytwarzania (zastój żylny, zastój chłonny) i celowość podjęcia działań (fenestracja otoczek) w tym właśnie okresie pooperacyjnym.

Mimo chirurgicznego otwarcia otoczek jądra, nie stwierdziliśmy występowania dodatkowych, związanych z tym komplikacji

Tab. II. Liczba wodniaków w zależności od ich objętości.

Table II. Number of hydroceles regarding their volume.

| | Objętość wodniaka w ml | | | Razem |
|----------|------------------------|---------|---------|-------|
| | 10-20 | 20-40 | >40 | |
| Grupa I | 2 | 2 | 3 | 7 |
| Grupa II | 2 | 0 | 1 | 3 |
| Razem | 4 (40%) | 2 (20%) | 4 (40%) | 10 |

pooperacyjnych. Jedyne powikłanie obserwowane w tej grupie pacjentów (krwiak moszny) nie powtórzył się u innych operowanych chłopców i ustąpił po leczeniu zachowawczym.

Wnioski

Autorzy pracy na podstawie własnych doświadczeń uważają, że wycięcie trójkątnego okienka w otoczkach jądra, jako zabiegu uzupełniającego laparoskopową warikocelktomię, istotnie zmniejsza częstość występowania pooperacyjnych wodniaków jądra u chłopców z żyłakami powrózka nasiennego.

Pismiennictwo / References

1. Paduch DA, Niedzielski J, Skoog SJ: *Diagnosis, evaluation and treatment of adolescent varicocele*. Med Sci Monit 1999, 5, 1255-1267.
2. Dohle GR: *Varicocele is a common abnormality found in 11% of the general male population*. Eur Urol 2006, 50 (2), 349-350.
3. Niedzielski J, Paduch D, Raczynski P: *Assessment of adolescent varicocele*. Pediatr Surg Int 1997, 12, 5-6, 410-413.
4. Paduch DA, Niedzielski J: *Semen analysis in young men with varicocele: preliminary study*. J Urol 1996, 156, 788-790.
5. Kuzanski W, Olszewski A, Napieralski A, Niedzielski J: *Badanie termograficzne w diagnozowaniu młodzieńcych żyłaków powrózka nasiennego*. Doniesienie wstępne. Urol Pol 2007, 2, 149-154.
6. Niedzielski J, Paduch D, Miodek M: *Nieoperacyjne leczenie nabytych wodniaków jąder u chłopców metodą sklerotyzacji aspiracyjnej przy użyciu tetracykliny*. Urol Pol 2000, 53, 224-229.
7. Hassan JM, Adams MC, Pope JC: *4th, Demarco RT, Brock JW 3rd: Hydrocele formation following laparoscopic varicocelectomy*. J Urol 2006, 175, 1076-1079.
8. Misseri R, Gershbein AB, Horowitz M, Glassberg KI: *The adolescent varicocele. II: the incidence of hydrocele and delayed recurrent varicocele after varicocelectomy in a long-term follow-up*. B J Urol Int 2001, 87, 6, 494-498.
9. Niedzielski J, Paduch DA: *Recurrence of varicocele after high retroperitoneal repair: implications of intraoperative venography*. J Urol 2001, 165, 937-940.
10. Lemack GE, Uzzo RG, Schlegel PN, Goldstein M: *Microsurgical repair of the adolescent varicocele*. J Urol 1998, 160, 1, 179-181.
11. Minevich E, Wacksman J, Lewis AG, Sheldon CA: *Inguinal microsurgical varicocelectomy in the adolescent: technique and preliminary results*. J Urol 1998, 159, 3, 1022-1024.
12. Al-Kandari AM, Shabaan H, Ibrahim HM et al: *Comparison of outcomes of different varicocelectomy techniques: open inguinal, laparoscopic, and subinguinal microscopic varicocelectomy: a randomized clinical trial*. Urology 2007, 69, 3, 417-420.
13. Al-Said S, Al-Naimi A, Al-Ansari A et al: *Varicocelectomy for Male Infertility: A Comparative Study of Open, Laparoscopic and Microsurgical Approaches*. J Urol 2008, 20, w druku (PubMed).
14. Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP et al: *Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique*. J Urol 1992, 148, 6, 1808-1811.
15. Kocvara R, Dvoráček J, Sedláček J et al: *Lymphatic sparing laparoscopic varicocelectomy: a microsurgical repair*. J Urol 2005, 173, 5, 1751-1754.
16. Glassberg KI, Poon SA, Gjertson CK: *Laparoscopic Lymphatic sparing varicocelectomy in adolescents*. J Urol 2008, 21, w druku (PubMed).
17. Tsikopoulos GK, Roussis XS, Georgakis J et al: *Does incision of the tunica vaginalis during the Palomo procedure prevent post-operative hydrocele?* Br J Urol 1998, 82, 3, 462-463.
18. Paduch DA, Niedzielski J: *Repair versus observation in adolescent varicocele: a prospective study*. J Urol 1997, 158, 1128-1132.
19. Kumanov P, Robeva RN, Tomova A: *Adolescent varicocele: who is at risk?* Pediatrics 2008, 121 (1), 53-57.
20. Ulański M: *Ocena czynności jąder u mężczyzn po przebytym w dzieciństwie leczeniu operacyjnym z powodu varicocele*. Surg Childh Intern 1998, VI, supl.2, 158-161.
21. Atteya A, Amer M, AbdelHady A et al: *Lymphatic vessel hydrodissection during varicocelectomy*. Urology 2007, 70, 1, 165-167.
22. Hopps CV, Lemer ML, Schlegel PN, Goldstein M: *Intraoperative varicocele anatomy: a microscopic study of the inguinal versus subinguinal approach*. J Urol 2003, 170, 6, 2366-2370.

Adres do korespondencji / Correspondence

Jerzy Niedzielski
Oddział Kliniczny Chirurgii i Urologii Dziecięcej UM
ul. Sporna 36/50
91-738 Łódź
tel. (042) 617 77 11
jniedzielski@surgery.pl

Zwężenia cewki moczowej u chłopców – doświadczenia własne

Urethral stricture in boys – own experience

Marcin Polok, Wojciech Apoznański, Wojciech Jaworski

Katedra i Klinika Chirurgii i Urologii Dziecięcej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Słowa kluczowe/key words

cewka moczowa ▶ zwężenie cewki ▶ uretrotomia ▶ kalibracja
urethra ▶ urethral stricture ▶ urethrotomy ▶ calibration

Streszczenie

Wstęp. Metody leczenia chłopców z nabytym zwężeniem cewki moczowej są przedmiotem dyskusji. Większość doniesień w piśmiennictwie dotyczy pacjentów dorosłych.

Cel pracy. Celem pracy jest porównanie i ocena skuteczności leczenia chłopców ze zwężeniem cewki moczowej – na podstawie doświadczeń własnych z uwzględnieniem przyczyn, metod i wyników zastosowanej terapii.

Materiał i metoda. Analizie poddano 18 chłopców ze zwężeniami cewki moczowej, leczonych w Klinice Chirurgii i Urologii Dziecięcej we Wrocławiu. Zastosowano różne metody leczenia: kalibrację, uretrotomię, laseroterapię, leczenie operacyjne.

Wyniki. U 12 chorych, u których zastosowano laseroterapię, w badaniach prowadzonych 6-12 miesięcy po zakończeniu leczenia stwierdzono ustąpienie dolegliwości. Do badań kontrolnych nie zgłosiło się 2 chorych, u 3 chłopców leczenie było nieskuteczne. Po dwóch kolejnych latach badania kontrolne wykazały utrzymanie się dobrego efektu u 11 chłopców, 5 nie zgłosiło się do badań kontrolnych. Najlepsze wyniki leczenia osiągnięto u chorych leczonych laseroterapią (56% chłopców).

Wnioski. Metoda leczenia nawrotowych zwężeń cewki moczowej za pomocą laseroterapii jest skuteczną metodą w przypadku zwężeń krótkoodcinkowych poniżej 10 mm. Leczenie operacyjne jest wskazane w przypadku całkowitego lub długoodcinkowego zwężenia cewki moczowej (>15-20 mm). Kalibracja jest jedynie czasowym rozwiązaniem, prowadzącym do krótkotrwałego ustąpienia dolegliwości. Dążąc do długotrwałego efektu leczniczego należy wybrać inne metody.

Summary

Introduction. The treatment of urethral strictures among boys is controversial subject because of many various treatment options. Most of the literature refers to adult patients.

The aim of the study was to compare and estimate the effectiveness of urethral strictures treatment in boys on the ground of self experience regarding reasons, methods and results of the treatment.

Material and method. 18 cases of urethral strictures treated in Children's Surgery and Urology Department in Wrocław were analysed. There were different methods of treatment applied: calibration, urethrotomy, laserotherapy and urethroplasty.

Results. In follow-up examinations, which took place after finishing treatment from 6 to 12 months, in 12 cases the laserotherapy treatment was successful and the regression of symptoms was noticed. Two patients didn't apply for examinations and in 3 boys the treatment was unsuccessful. After next 2 years of follow up in 11 cases excellent results of treatment were still present. The most effective treatment was laserotherapy (56%).

Conclusions. The described method of urethral strictures treatment – laserotherapy – is successful in case of short segmental urethral strictures (<10 mm). The urethroplasty treatment is indicated in case of complete or long segmental urethral strictures (>15-20 mm). The calibration gives only temporary results. To get long-lasting result the other methods of urethral strictures treatment should be chosen.

Wprowadzenie

Nabyte zwężenie cewki moczowej u chłopców stanowi poważne powikłanie urazowego uszkodzenia cewki. Powikłanie takie powstawać może także po operacjach wytwórczych, podejmowanych z powodu spodziectwa lub po długotrwałym utrzymywaniu cewnika w świetle cewki. W obu przypadkach ściana cewki goi się przez rozplem fibroblastów, co prowadzi do kurczenia się tkanki z następowymi zwężeniami kanału cewki.

Jak wynika z piśmiennictwa, przyczyną powstania zwężenia cewki moczowej jest najczęściej uraz cewki moczowej, zarówno

przypadkowy, ale także jatrogenny, będący następstwem przedłużonego utrzymywania cewnika, cystografii bądź cystoskopii.

Zwężenie cewki moczowej u chłopców jest trudnym zadaniem terapeutycznym. Zaproponowano wiele metod leczenia nabytych zwężeń cewki. Do najbardziej popularnych metod zalicza się nacięcie zwężenia uretrotomem Otisa, Sachsa bądź laserem, stopniowe poszerzanie światła cewki moczowej (kalibracja, dylatacja) lub operacyjna resekcja zwężenia. W leczeniu chirurgicznym opisywano zespolenie koniec do końca cewki po uprzednim wycięciu zwężenia lub przeszczepianiu fragmentów owodni ludzkiej liofilizowanej, wolnych płatów błon śluzo-

wych, uszypułowanych płatów skóry w celu wytworzenia brakującego fragmentu cewki.

Mnogość metod terapeutycznych, a także brak wytycznych do ich stosowania, prowadzą do wyborów różnych metod leczenia. Większość doniesień dotyczących tego zagadnienia dotyczy niestety dorosłych pacjentów.

Cel pracy

Celem pracy jest porównanie i ocena skuteczności leczenia chłopców ze zwężeniami cewki moczowej – na podstawie doświadczeń własnych z uwzględnieniem przyczyn, metod i wyników leczenia.

Materiał i metoda

Ocenię poddano wyniki leczenia osiemnastu chłopców w Klinice Chirurgii i Urologii Dziecięcej we Wrocławiu w latach 1996-2007 z powodu zwężenia cewki moczowej. Przyczyną zwężenia u jedenastu chłopców było powikłanie po operacji spodziectwa i dotyczyło miejsca zespolenia cewki i nowo wytworzonego odcinka cewki.

Uraz okolicy kroczka był przyczyną zwężenia cewki u trzech chłopców. U dwóch chłopców zwężenie powstało wskutek długotrwałego stosowania cewnika Foleya, u kolejnych dwóch – jako powikłanie po operacji zarośniętego odbytu z przetoką odbytniczo-cewkową.

Wszyscy chłopcy wykazywali kliniczne cechy przeszkody podpęcherzowej. U pięciu z nich zwężenie to było przyczyną ostrego zatrzymania moczu. U trzynastu rozpoznano współistniejące infekcje układu moczowego.

Tab. I. Wiek, etiologia i metody leczenia chłopców ze zwężeniem cewki moczowej.

Table I. Age, reasons and methods of urethral strictures treatment in boys.

| Lp. | Wiek | Etiologia zwężenia | Metoda leczenia |
|-----|------|--------------------------|--------------------------------|
| 1. | 5 | Spodziectwo | Laseroterapia |
| 2. | 4 | Spodziectwo | Laseroterapia |
| 3. | 5 | Spodziectwo | Laseroterapia |
| 4. | 4 | Spodziectwo | Laseroterapia |
| 5. | 3 | Spodziectwo | Laseroterapia |
| 6. | 4 | Spodziectwo | Laseroterapia |
| 7. | 8 | Spodziectwo | Laseroterapia |
| 8. | 5 | Spodziectwo | Laseroterapia |
| 9. | 16 | Pourazowe zwężenie | Laseroterapia |
| 10. | 5 | Przedłużone cewnikowanie | Laseroterapia |
| 11. | 6 | Spodziectwo | Laseroterapia |
| 12. | 7 | Spodziectwo | Laseroterapia |
| 13. | 3 | Zarośnięcie odbytu | Laseroterapia |
| 14. | 16 | Pourazowe zwężenie | Laseroterapia |
| 15. | 4 | Spodziectwo | Laseroterapia |
| 16. | 8 | Przedłużone cewnikowanie | Laseroterapia |
| 17. | 3 | Zarośnięcie odbytu | Uretrotomia Otisa |
| 18. | 10 | Pourazowe zwężenie | Operacyjna rekonstrukcja cewki |

Wszystkim chłopcom wykonywano cystoureteroskopię, w trakcie której uwidaczniano zwężenie cewki. Badanie przepływu cewkowego wykazywało charakterystyczne „pudełkowe” spłaszczenie krzywej mikcyjnej, krytyczne obniżenie wskaźnika maksymalnego i średniego przepływu cewkowego oraz dużą objętość zalegającego moczu w pęcherzu moczowym po mikcji.

U większości, tj. u siedemnastu pacjentów, długość zwężonego odcinka nie przekraczała 10 mm, u jednego pacjenta (po urazie tęnym, leczonego operacyjnie) wynosiła około 15 mm.

U siedemnastu z nich pierwotnie wykonano kalibrację cewki. Z uwagi na brak skuteczności tej metody u trzech wykonano uretrotomię sposobem Otisa. W następnym etapie u szesnastu wykonano laseroterapię laserem neodymowym o mocy wyjściowej 10-20 W. Bliznę nacinano, a następnie waporyzowano metodą kontaktową. U jedenastu założono cewnik moczowy na 24 godziny. Jeden pacjent był operowany z dostępu kroczowego. Całkowicie zwężony odcinek cewki moczowej usunięto i zespolono koniec do końca.

Wyniki

Wyniki leczenia podano w tabeli II. U siedemnastu chłopców poddanych kalibracji cewki nie obserwowano ustąpienia dolegliwości. U trzech z nich, u których zastosowano nacięcie zwężenia uretrotomem Otisa, poprawę uzyskano w jednym przypadku.

W grupie dzieci poddanych jednokrotnej laseroterapii (16), ustąpienie dolegliwości stwierdzono u dziewięciu (56%). Badania kontrolne były prowadzone przez okres 6-12 miesięcy po jednokrotnej laseroterapii. U pięciu (30%) konieczna była

Tab. II. Wyniki leczenia chłopców ze zwężeniem cewki moczowej.

Table II. Results of urethrostenosis treatment among boys.

| Wiek | Etiologia zwężenia | Metoda leczenia | Wynik leczenia |
|------|--------------------------|----------------------------|----------------|
| 5 | Spodziectwo | Laseroterapia | Dobry |
| 4 | Spodziectwo | Laseroterapia | Dobry |
| 5 | Spodziectwo | Laseroterapia | Dobry |
| 4 | Spodziectwo | Laseroterapia | Dobry |
| 3 | Spodziectwo | Laseroterapia | Dobry |
| 4 | Spodziectwo | Laseroterapia | Dobry |
| 8 | Spodziectwo | Laseroterapia | Dobry |
| 5 | Spodziectwo | Laseroterapia | Dobry |
| 16 | Pourazowe zwężenie | Laseroterapia | Dobry |
| 5 | Przedłużone cewnikowanie | Laseroterapia | Dobry |
| 6 | Spodziectwo | Laseroterapia | Dobry |
| 7 | Spodziectwo | Laseroterapia | Zły |
| 3 | Zarośnięcie odbytu | Laseroterapia | Zły |
| 16 | Pourazowe zwężenie | Laseroterapia | Zły |
| 4 | Spodziectwo | Laseroterapia | Brak danych |
| 8 | Przedłużone cewnikowanie | Laseroterapia | Brak danych |
| 3 | Zarośnięcie odbytu | Uretrotomia sposobem Otisa | Zły |
| 10 | Pourazowe zwężenie | Operacja | Dobry |

Tab. III. Uśrednione wyniki badań uroflowmetrycznych u pacjentów przed i po laseroterapii wykonanej z powodu zwężenia cewki moczowej.**Table III.** Average results of uroflowmetry before and after laserotherapy in patients with urethrostenosis.

| Przed zabiegiem | | | | Po zabiegu | | | | |
|------------------|-------|-------|-------|------------|-------|-------|-------|-----|
| Liczba pacjentów | Q max | Q ave | V | PVR | Q max | Q ave | V | PVR |
| 16 | 7,2 | 3,5 | 152,7 | 175,4 | 10,2 | 9,7 | 201,2 | 8,7 |

Q max – maksymalny przepływ cewkowy (Maximal Flow)

Q ave – średni przepływ cewkowy (Average Flow)

V – objętość wydalonego moczu (Voiding Volume)

PVR – zaleganie moczu po mikcji (Post-Voiding Residual).

powtórna interwencja z powodu braku poprawy. Po drugim nacięciu zwężenia laserem neodymowym u trzech (18%) chłopców leczenie było nieskuteczne, dwóch (12%) nie zgłosiło się do badań kontrolnych. Badania kontrolne wykonane po kolejnych dwóch latach wykazało utrzymywanie się dobrego efektu u jedenastu pacjentów. Pozostałych pięciu nie zgłosiło się do badań kontrolnych.

Jeden chłopiec operowany z dostępu kroczonego (resekcja zwężonego odcinka cewki moczowej) nie wykazywał cech zwężenia po dwóch miesiącach od operacji; obecnie pozostaje pod stałą opieką poradni urologicznej.

U dziesięciu spośród szesnastu chorych leczonych laserem neodymowym YaG w badaniu przepływów cewkowych wykazano poprawę dynamiki mikcji.

Za dobry wynik leczenia przyjęto subiektywną ocenę rodziców sposobu oddawania moczu oraz ustąpienie objawów zwężenia cewki moczowej. Wynik leczenia jako zły oznacza brak ustąpienia dolegliwości oraz zwężenie strumienia mikcji. W tabeli III porównano wyniki badania uroflowmetrycznego przed i po laseroterapii. Podane wyniki są uśrednione z grupy pacjentów poddanych laseroterapii (szesnastu chłopców). Wyniki wskazują na poprawę wszystkich parametrów uroflowmetrycznych, a przede wszystkim na znaczne zmniejszenie zalegania moczu po mikcji.

Dyskusja

Metody leczenia dzieci z nawracającymi, nabytymi zwężeniami cewki moczowej u dzieci są bardzo zróżnicowane. Żadna z dotychczas stosowanych metod nie doprowadza do pełnego wyleczenia. Znaczący odsetek powikłań w postaci nawrotów zwężenia powoduje ciągłe poszukiwania optymalnej metody leczenia tego schorzenia, co stanowi niemałe wyzwanie dla urologów dziecięcych.

Ważną i często zapominaną kwestią jest indywidualne podejście do dziecka i jego rodziców [1]. Część rodziców świadomie wybiera wielokrotne kalibracje bądź uretrotomie zamiast operacji rekonstrukcji zwężonego odcinka [1].

Kalibracja daje efekty krótkotrwałe i może być jedynie rozwiązaniem czasowym. Długotrwałe ustąpienie dolegliwości po rozszerzeniu cewki należy do rzadkości [1,2].

Uretrotomia Otisa, znana od 1872 roku, opisywana jest przez niektórych autorów jako metoda o 80% skuteczności, nie wszędzie cieszy się uznaniem [2]. Niewątpliwie wadą uretrotomii Otisa jest duży kaliber uretrotomu, sięgający do rozmiaru 12 Ch, co uniemożliwia wykonanie zabiegu u małych chłopców. W materiale własnym uretrotomię Otisa wykonano u trzech

chłopców wcześniej leczonych poprzez kalibracje. W jednym przypadku uzyskano zadowalający wynik leczenia.

W piśmiennictwie podkreśla się także wartość uretrotomii optycznej sposobem Sachsa. Niektórzy uznają tę metodę (obok miejscowej sterydoterapii) za postępowanie z wyboru w krótko-odcinkowych zwężeniach [3]. W doniesieniach innych autorów metoda ta nie zyskała uznania i została oceniona jako skuteczna w 20-35% [1,4]. Autorzy tych opracowań dowodzą, że w przypadku braku poprawy po jednokrotnej uretrotomii optycznej wewnętrznej nie jest celowe powtarzanie tej metody w przyszłości.

Metoda leczenia całkowitego zwężenia pourazowego poprzez zastosowanie uretrotomu optycznego w połączeniu z wprowadzeniem zgłębnika Benique do cystostomii (tzw. kontrolowana tunelizacja) wydaje się metodą ciekawą [5]. Kontrolując palcem przez odbytnicę położenia obu instrumentów udrażnia się cewkę poprzez nacięcie miejsca zwężenia. Opisywane zwężenia nie przekraczały jednak 15 mm. Skuteczność tej metody została oceniona na 67%. Zaproponowane leczenie może stanowić poważną alternatywę dla leczenia chirurgicznego [5].

Inne, rzadziej używane metody, to przeszczepy z liofilizowanej owodni ludzkiej, błon śluzowych jamy ustnej, a także uszytułowanych płatów skóry dla uzupełnienia ubytku cewki po wycięciu zwężenia. Przeszczepy z owodni są opisywane przez niektórych autorów w grupie dorosłych i porównywane są do grupy chorych leczonych uretrotomią optyczną [1]. W uzyskanych wynikach zwraca uwagę tylko 12% powikłań w postaci nawrotu zwężenia po przeszczepie z owodni i aż 81% po uretrotomii Sachsa. Ważnym elementem w tych badaniach była długość zwężenia. Powikłania nastąpiły u chorych, u których długość ta przekraczała 5 cm. W przypadku zwężeń cewek u dzieci nie ma to jednak dużego znaczenia, ponieważ zwężenia powyżej 5 cm występują sporadycznie.

Laserowa resekcja zwężonego odcinka cewki jest także bardzo popularną metodą. Trudności w porównywaniu wyników badań z różnych ośrodków wynikają z różnego typu laserów oraz niewielkiej liczby publikacji na temat zwężeń cewki u dzieci [4,6]. Opisywana jest większa skuteczność tej metody w porównaniu z grupą dorosłych [7,8,9,10]; przyczyną lepszych wyników jest prawdopodobnie krótszy zwężony odcinek. W innych publikacjach [6,11,12,13] opisyje się poprawienie drożności cewki moczowej po laseroterapii jedynie na okres kilku miesięcy, a następnie nawrót zwężenia. W materiale własnym u dziewięciu na szesnastu chłopców (56% leczonych laserem) uzyskano pozytywne wyniki po jednokrotnej laseroterapii. W pięciu przypadkach (30%) konieczna była ponowna laseroterapia, która dała pozytywne efekty u dwóch (18%) chłopców. U trzech (27%) zwężenie pojawiło się ponownie. Dwóch pacjentów nie zgłosiło się do badań kontrolnych. Po dwóch kolejnych latach obserwacji stwierdzono utrzymujący się dobry rezultat u wszystkich jedenastu chłopców (68,75%). Pięciu nie zgłosiło się do badań kontrolnych. Istotne jest, że nie obserwowano istotnych powikłań po laseroterapii. Sporadycznie występowało krwawienie z cewki moczowej. W materiale własnym obserwowano średniej intensywności krwawienie jedynie w jednym przypadku (około 9%), które ustąpiło po założeniu cewnika do pęcherza moczowego na okres 24 godzin. Niewątpliwie metoda laseroterapii w przypadkach zwężeń cewki u chłopców była wysoce skuteczna w porównaniu do innych form leczenia tego schorzenia.

Wnioski

1. Leczenie chłopców z nabytymi zwężeniami cewki moczowej wymaga wypracowania jednolitych algorytmów postępowania.

2. Kalibracja cewki moczowej w przypadku leczenia nabytych zwężeń jest jedynie czasowym rozwiązaniem. Dążąc do długotrwałego efektu leczniczego należy wybrać inne metody.

3. Przedstawiona metoda leczenia nabytych, nawrotowych zwężeń cewki moczowej u chłopców za pomocą laseroterapii jest skuteczną metodą terapii w przypadku zwężeń krótkoodcinkowych (<10 mm).

4. W przypadku całkowitego lub długoodcinkowego (>15-20 mm) zwężenia cewki moczowej operacyjna resekcja miejsca zwężenia wydaje się być bardziej skuteczna.

Piśmiennictwo / References

1. Marcheluk A, Koziak A: *Leczenie w przypadkach nawrotowych zwężeń cewki moczowej u mężczyzn przy użyciu membrany z owodni ludzkiej*. Urol Pol 2007, 3, 50-57.
2. Wolski Z, Borówka A, Krzeski T: *Uretrotomia metodą Otisa w leczeniu zwężeń cewki po operacjach spodziectwa*. Urol Pol 1991, 1, 33-37.
3. Buczyński A: *Rekonstrukcje endoskopowe całkowitej pourazowej niedrożności cewki moczowej*. Urol Pol 2006, 4, 99-103.
4. Jaworski W, Apoznański W, Chrzan R: *Leczenie nawracających zwężeń cewki moczowej u dzieci laserem neodymowym. (Treatment of Recurrent Pediatric Urethral Stricture with Neodymium Laser)*. Adv Clin Exp Med 2004, 13, 6, 981-985.
5. Smith JA Jr, Dixon JA: *Neodymium YAG laser treatment of benign urethral strictures*. J Urol 1984, 131, 1080-1081.
6. Perkas I: *Ablation of urethral strictures using contact chisel crystal firing Neodymium YAG laser*. J Urol 1997, 157, 809-813.

7. Klijer R, Spruch T, Urban M: *Miejscowa sterydoterapia połączona z rozszerzaniem w terapii jatrogennych zwężeń ujścia zewnętrznego męskiej cewki moczowej*. Urol Pol 2001, 1, 15-19.
8. Urbanowicz W, Mycek R: *Urazy cewki moczowej u dzieci – analiza 7 przypadków*. Urol Pol 2007, 60, 3.
9. Png Jin Chye D, Chapple CR: *Urethral Injuries Surgery*. Surgery 1997, 997, 97-101
10. Lynch TH, Martinez-Pineiro L, Plas E et al: *Guidelines On Urological Trauma*. Eur Urol 2005, 47 (1), 1-15.
11. Holland AJA, Cohen RC, McKertich KMF, Cass DT: *Urethral trauma in children*. Pediatr Surg Int 2001, 17, 58-61.
12. Brandes S, Borrelli J: *Pelvic fractures and associated urologic injuries*. World J Surg 2001, 25, 1578-1587.
13. Mundy AR: *Pelvic fracture injuries of the posterior urethra*. World J Urol 1999, 17, 90-95.

Adres do korespondencji / Correspondence

Marcin Polok
Klinika Chirurgii i Urologii Dziecięcej
ul. M. Curie-Skłodowskiej 52
50-369 Wrocław
tel. (071) 733 12 95
polok.m@gmail.com

Flora bakteryjna dolnych dróg moczowych u mężczyzn z cewnikiem na stałe w latach 1994-1996 i 2004-2006

Bacterial flora of lower urinary tract in men with indwelling catheters in years 1994-1996 and 2004-2006

Łukasz Zapała, Bartosz Dybowski, Ewa Bres-Niewada, Anna Sonczyk, Anna Adamska, Andrzej Borkowski

Katedra i Klinika Urologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Słowa kluczowe/key words

BPH ► cewnik utrzymywany na stałe ► oporność na antybiotyki
benign prostatic hyperplasia (BPH) ► indwelling urinary catheter ► antibiotic resistance

Streszczenie

Wstęp. Utrzymywany przewlekle w drogach moczowych cewnik jest częstą przyczyną zakażeń bakteriami opornymi na wiele antybiotyków i powikłań okołoperacyjnych.

Cel pracy. Celem pracy było porównanie składu gatunkowego oraz oporności na antybiotyki flory bakteryjnej dolnych dróg moczowych u mężczyzn z łagodnym rozrostem stercza i cewnikiem na stałe w latach 1994-1996 i 2004-2006.

Materiał i metoda. Analizie poddano dokumentację kliniczną i wyniki posiewów moczu mężczyzn z cewnikiem na stałe przyjętych do szpitala celem planowego leczenia zabiegowego łagodnego rozrostu stercza w latach 1994-1996 i 2004-2006.

Wyniki. W latach 1994-1996 hospitalizowano 156 mężczyzn spełniających powyższe kryteria, a w latach 2004-2006 – 117 mężczyzn. Mediana czasu utrzymywania cewnika wynosiła odpowiednio 2 i 3 miesiące. Znamiennej bakteriurię stwierdzono odpowiednio u 76,3% i u 83,8% chorych. W badanym okresie z 10% do 25% wzrósł odsetek bakterii Gram-dodatnich. Wśród bakterii Gram-ujemnych wyraźnie wzrosła oporność na preparaty amoksycyliny – kwasu klawulanowego, cefuroksymu, amikacyny oraz ciprofloksacyny. Z kolei oporność bakterii Gram-ujemnych na kotrimoksazol istotnie zmniejszyła się. Wśród bakterii Gram-dodatnich odnotowano wzrost oporności na preparaty amoksycyliny – kwasu klawulanowego, ciprofloksacyny, nitrofurantoiny oraz tetracykliny. W latach 2004-2006 98% bakterii Gram-ujemnych było wrażliwych na imipenem, a wszystkie bakterie Gram-dodatnie na wankomycynę.

Wnioski. Zmiany w oporności flory dolnych dróg moczowych związanej z cewnikiem wymuszają stosowanie skojarzonej antybiotykoterapii. Konieczne jest zwrócenie szczególnej uwagi na właściwe postępowanie z cewnikiem oraz odpowiedzialne stosowanie antybiotyków u pacjentów z cewnikiem na stałe. Pomieszczenia, w których dokonuje się wymiany cewników, powinny być poddane szczególnemu reżimowi sanitarnemu, a pacjenci przebywający na oddziale – izolowani.

Summary

Introduction. Persistent indwelling catheters frequently are the source of infections with multidrug resistant strains and perioperative complications.

The aim of the study. The aim of the study was to compare the bacterial species and the antibiotic resistance of strains isolated from urine of catheterized patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) hospitalized in years 1994-1996 and 2004-2006.

Material and methods. Clinical records and urine cultures performed at admission of patients with BPH and indwelling catheters were analyzed. All the patients hospitalized in our department in years 1994-1996 and 2004-2006 were enrolled.

Results. In years 1994-1996 156 BPH patients with indwelling catheters were hospitalized, and in years 2004-2006 there were 117 patients. Median of catheterization time was 2 and 3 months respectively. Bacteriuria was found in 76.3% and in 83.8% individuals respectively. In the reported period the rate of Gram-positive strains increased from 10% to 25%. Resistance of Gram-negative strains increased to amoxicilin+clavulanic acid, cefuroxime, amikacin and ciprofloxacin. However, significant decrease of resistance to cotrimoxazol was found. Among Gram-positive strains resistance increased to amoxicilin+clavulanic acid, ciprofloxacin, nitrofurantoin and tetracyclines. In years 2004-2006 98% of Gram-negative strains were susceptible to imipenem and all Gram-positive bacteria were susceptible to vancomycin.

Conclusions. Changes in resistance of catheter-associated flora make indispensable use of combined antimicrobial therapy. It is crucial to improve catheter management and to use antibiotics in permanently catheterized patients responsibly. Rigorous hygienic measures should be implemented in rooms where catheters are replaced. The patients with permanent catheters should be isolated on wards.

Wprowadzenie

Zakażenia układu moczowego (ZUM) stanowią około 30% zakażeń szpitalnych [1]. W urologii największą grupę chorych narażonych na ZUM stanowią mężczyźni z zatrzymaniem moczu i utrzymywaniem na stałe cewnikiem w pęcherzu moczowym. Spośród wszystkich pacjentów z zakażeniem szpitalnym układu moczowego 80% ma utrzymywany cewnik moczowy [2,3]. Ryzyko ZUM zależy m.in. od metody i czasu cewnikowania, czasu hospitalizacji, jakości zabiegów przeciwbakteryjnych przy manipulacji cewnikiem [4] oraz odporności gospodarza i właściwości moczu [3,5]. Nawet przy starannej pielęgnacji chorego ryzyko bakterii jest wysokie, a przy długim utrzymywaniu cewnika, tj. powyżej 30 dni, osiąga prawie 100% [3,6]. Cewnik w drogach moczowych, jako ciało obce, wywiera negatywny wpływ na mechanizmy obronne gospodarza, między innymi poprzez mechaniczne uszkodzenie warstwy glikoaminoglikanów i tworzenie biofilmu [3]. Biofilm jest trójwymiarową kolonią bakterii, utworzoną przez mikroorganizmy o zmienionej ekspresji genów, która doprowadza do zmiany ich fenotypu z planktonicznego na adherentny. Struktura ta tworzy zewnątrzkomórkową macierz, zbudowaną z produktów gospodarza i składników wydzielanych przez bakterie [7]. Biofilm chroni mikroorganizmy przed immunologiczną obroną gospodarza, mechanicznym strumieniem moczu, a także przed antybiotykami. Z tego powodu leczenie musi trwać dłużej i bywa nieskuteczne [8]. W zakażeniach związanych z obecnością cewnika częściej stwierdza się szczepy odporne na wiele antybiotyków [9,10].

Cewnik utrzymywany w drogach moczowych oraz następcza bakteriiuria są czynnikami ryzyka powikłań pooperacyjnych [11]. U pacjentów, którzy przed zabiegiem mieli zakażenie układu moczowego związane z obecnością cewnika, dochodzi do infekcji ran pooperacyjnych szczepami wieloopornymi [7]. Podczas wymiany cewnika u około 5% pacjentów stwierdza się krótkotrwałą i bezobjawową bakterieję [13], która może być przyczyną zapalenia wsierdza, szczególnie u pacjentów ze sztuczną zastawką serca.

Niestety zakażenia szpitalne traktowane są w większości badań jako jedna grupa bez uwzględnienia ich lokalizacji. Tymczasem bakterie odpowiedzialne za zakażenia szpitalne dróg moczowych u pacjentów z cewnikiem różnią się składem gatunkowym i opornością od bakterii wywołujących zakażenia związane z cewnikami naczyniowymi, szpitalne zapalenia płuc czy zapalenia ran operacyjnych [9]. W aktualnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących zmian w oporności bakterii występujących w moczu pacjentów z przewlekłym utrzymywaniem w pęcherzu cewnikiem. Informacje te są zaś niezbędne w odpowiednim prowadzeniu antybiotykoterapii empirycznej oraz profilaktyki okołoperacyjnej, a także w ocenie postępowania z cewnikiem.

Cel pracy

Celem badania było porównanie składu gatunkowego oraz oporności na antybiotyki flory bakteryjnej dolnych dróg moczowych mężczyzn z łagodnym rozrostem stercza (BPH) i cewnikiem utrzymywaniem na stałe, hospitalizowanych w Klinice w latach 1994-1996 i 2004-2006.

Tab. 1. Gatunki bakterii oraz częstość ich izolowania w moczu mężczyzn z BPH i z cewnikiem utrzymywaniem na stałe w pęcherzu.

Table 1. Bacterial species and numbers of their isolations in urine of men with benign prostatic hyperplasia and indwelling catheters.

| 1994-1996 | | 2004-2006 | |
|-----------------------------------|--------|------------------------------------|--------|
| Gatunek | Liczba | Gatunek | Liczba |
| <i>Escherichia coli</i> | 30 | <i>Escherichia coli</i> | 34 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 19 | <i>Enterococcus faecalis</i> | 19 |
| <i>Klebsiella aerogenes</i> | 17 | <i>Enterobacter cloacae</i> | 12 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 17 | <i>Proteus mirabilis</i> | 12 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 14 | <i>Enterococcus faecium</i> | 8 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 14 | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 6 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 10 | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 5 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 6 | <i>Acinetobacter baumannii</i> | 4 |
| <i>Proteus vulgaris</i> | 5 | <i>Klebsiella oxytoca</i> | 4 |
| <i>Citrobacter spp.</i> | 2 | <i>Serratia marcescens</i> | 4 |
| <i>Proteus rettgeri</i> | 2 | <i>Citrobacter freundii</i> | 3 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 2 | <i>Proteus vulgaris</i> | 3 |
| <i>Acinetobacter spp.</i> | 1 | <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 3 |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 1 | <i>Aeromonas salmonicida</i> | 2 |
| <i>Klebsiella ozaenae</i> | 1 | <i>Rahnella aquatilis</i> | 2 |
| <i>Providencia spp.</i> | 1 | <i>Serratia odorifera</i> | 2 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 1 | <i>Staphylococcus aureus</i> | 2 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 1 | <i>Staphylococcus haemolyticus</i> | 2 |
| | | <i>Serratia liquefaciens</i> | 1 |
| | | <i>Comamonas testosteroni</i> | 1 |
| | | <i>Corynebacterium striatum</i> | 1 |
| | | <i>Enterobacter sakazakii</i> | 1 |
| | | <i>Hafnia alvei</i> | 1 |
| | | <i>Morganella morganii</i> | 1 |
| | | <i>Providencia stuartii</i> | 1 |
| | | <i>Pseudomonas putida</i> | 1 |
| | | <i>Streptococcus uberis</i> | 1 |
| Razem | 144 | Razem | 136 |

Materiał i metody

Analizie poddano dokumentację kliniczną i wyniki posiewów moczu mężczyzn hospitalizowanych w Klinice z powodu całkowitego zatrzymania moczu w przebiegu BPH, z utrzymywaniem na stałe w pęcherzu moczowym cewnikiem. Badanie objęło wszystkich pacjentów hospitalizowanych w latach 1994-1996 i 2004-2006.

Mocz do badania mikrobiologicznego był pobierany z cewnika w ciągu osiemnastu godzin od przyjęcia do szpitala. Mocz uzyskiwano metodą wkłucia się jałową igłą do jego światła i aspiracji do jałowej strzykawki po uprzednim odkażeniu zewnętrznej powierzchni cewnika. Wynik badania mikrobiologicznego obejmował identyfikację czynnika zakaźnego i określenie jego lekowrażliwości. Oznaczenia przeprowadzano, jeśli stwierdzano znamiennej bakterieję, tj. powyżej 100 000 CFU/ml.

Lekowrażliwość uropatogennych szczepów na antybiotyki i chemioterapeutyki oznaczano metodą dyfuzyj-

Tab. II. Oporność bakterii Gram-ujemnych oraz Gram-dodatnich na najczęściej stosowane antybiotyki I i II rzutu.**Table II.** Resistance of Gram-negative and Gram-positive bacteria to most commonly used antibiotics of first and second choice.

| Antybiotyk | Gram-ujemne | | | Gram-dodatnie | | |
|---------------------------------|-------------|-----------|--------|---------------|-----------|-------|
| | 1994-1996 | 2004-2006 | p | 1994-1996 | 2004-2006 | p |
| Amoksycylina + kwas klawulanowy | 29,8% | 40% | 0,23 | 0% | 14,8% | 0,19 |
| Cefuroksym | 43% | 58,3% | 0,037 | | | |
| Cefotaksym | 25% | 21,3% | 0,54 | | | |
| Gentamycyna | 22,2% | 23% | 0,89 | | | |
| Amikacyna | 4,7% | 11% | 0,069 | | | |
| Ciprofloksacyna | 28,7% | 44% | 0,013 | 33% | 67,6% | 0,078 |
| Kotrimoksazol | 82,2% | 35,7% | <0,000 | | | |
| Nitrofurantoina | 40,9% | 54,7% | 0,051 | 0% | 19,3% | 0,32 |
| Tetracyklina | | | | 15,4% | 55,3% | 0,03 |

no-krążkową na podłożu Mueller-Hinton 2 agar z użyciem krążków bibułowych nasyconych chemioterapeutykami w stężeniach, jakie osiągają one w surowicy, lub przy użyciu systemu VITEK® 2 (automatyczny analizator mikrobiologiczny do identyfikacji bakterii i oznaczania lekowrażliwości). Posiane płytki inkubowano przez 16-18 godzin w temp. 35°C. W przypadku szczepów pałeczek niefermentujących inkubacja trwała 48 godzin. Zestaw leków zależał od przynależności szczepu do określonej grupy bakteryjnej. Wyniki oznaczeń lekowrażliwości szczepów interpretowano na podstawie wielkości stref zahamowania wzrostu szczepu wokół krążków (w mm) zgodnie z zaleceniami NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards). Możliwe wyniki antybiogramu były następujące: bakteria wrażliwa (S), średniowrażliwa (I) oraz oporna (R) na dany antybiotyk. W dalszej części pracy szczepy bakteryjne średnio wrażliwe i odporne na antybiotyk sumowano w jednej kategorii – „szczepy odporne”. W związku z różnicami w składzie antybiogramów w latach 1994-1996 i 2004-2006 w pracy analizowano substancje, dla których wrażliwość oznaczano w obu tych okresach, tj. gentamycynę, amikacynę, ciprofloksacynę, amoksycylinę z kwasem klawulanowym, kotrimoksazol, nitrofurantoinę, cefotaksym, tetracyklinę. Niektóre zmiany w konstrukcji antybiogramów dokonywane były częściej. Z tego względu nie wszystkie szczepy z danej grupy miały oznaczoną wrażliwość wobec tych samych antybiotyków. Względne wartości oporności wobec poszczególnych antybiotyków wyliczono zatem na podstawie różnych wartości bezwzględnych. Antybiotyk uwzględniano w opracowaniu, jeśli więcej niż połowa badanych szczepów miała oznaczoną wobec niego wrażliwość.

Szczepy alarmowe określano na podstawie testów do wykrywania metycylinoopornych gronkowców (MRSA/MRSCN), enterokoków opornych na wysokie stężenia aminoglikozydów (HLAR), enterokoków opornych na wankomycynę (VRE), pałeczek Gram-ujemnych wytwarzających beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL-ENT) oraz Gram-ujemnych pałeczek opornych na karbapenemy (MBL). W przypadkach wątpliwych wynik potwierdzano metodą Etest. Oceny istotności statystycznej różnic dokonano przy użyciu testu Chi kwadrat z poprawką Yatesa przy użyciu programu STATISTICA®.

Wyniki

W latach 1994-1996 hospitalizowano 156 mężczyzn z cewnikiem Foley'a z powodu całkowitego zatrzymania moczu w przebiegu BPH w wieku 49-90 (mediana 73 lata), a w latach 2004-2006 – 117 mężczyzn, w wieku 49-92 lata (mediana 72 lata). Czas utrzymywania cewnika wynosił odpowiednio w latach 1994-1996 od czterech dni do czterech lat (mediana 2 miesiące), a w latach 2004-2006 – od tygodnia do trzech lat (mediana 3 miesiące). Znamiennej bakteriurii (>100 000 CFU/ml) stwierdzono w latach 1994-1996 u 119 (76,3%), a w latach 2004-2006 u 98 chorych (83,8%). Wyizolowane gatunki bakterii przedstawiono w tabeli I. W latach 1994-96 izolowano głównie bakterie Gram-ujemne (90%) z rodziny *Enterobacteriaceae* – najczęściej *E. coli* (20%). Wśród bakterii Gram-dodatnich najczęściej występował *Enterococcus faecalis* (7%). Z kolei w latach 2004-2006 z 10% do 25% wzrósł odsetek bakterii Gram-dodatnich. Występująco w 14% *Enterococcus faecalis* stał się drugim po *Escherichii* najczęściej izolowanym gatunkiem bakterii.

Oporność wszystkich bakterii na wybrane antybiotyki I i II rzutu, występujące w antybiogramach zarówno w latach 1994-1996, jak i 2004-2006 r. przedstawiono w tabeli II. W ciągu dekady wśród bakterii Gram-ujemnych wyraźnie wzrosła oporność na amoksycylinę – kwas klawulanowy, cefuroksym, amikacynę oraz ciprofloksacynę. Z kolei oporność bakterii Gram-ujemnych na kotrimoksazol istotnie zmniejszyła się i była to najsilniej wyrażona zmiana w oporności zaobserwowana w analizowanym materiale. Nie odnotowano znamienych różnic w oporności na gentamycynę, cefotaksym i nitrofurantoinę. Wśród bakterii Gram-dodatnich odnotowano wzrost oporności na amoksycylinę-kwas klawulanowy, ciprofloksacynę, nitrofurantoinę oraz tetracyklinę. Ze względu na niewielką liczebność gatunków Gram-dodatnich w latach 1994-1996 wszystkie różnice z wyjątkiem tetracykliny nie są znamienne statystycznie. W latach 2004-2006 prawie wszystkie bakterie Gram-ujemne były w pełni wrażliwe na imipenem (98% bakterii wrażliwych, dwie bakterie odporne – *Hafnia alvei* oraz *Enterobacter cloacae*), a wszystkie bakterie Gram-dodatnie na wankomycynę i teikoplaninę. W latach 1994-96 wymienione antybiotyki nie były zwykle uwzględniane w antybiogramach.

Występowanie szczególnie niebezpiecznych, wieloopornych szczepów zwanych szczepami alarmowymi przedstawio-

Tab. III. Szczepy alarmowe izolowane od pacjentów z BPH i cewnikiem na stałe.

Table III. Alert pathogens isolated from urine of men with benign prostatic hyperplasia and indwelling urinary catheters.

| | 1994-96 | 2004-06 |
|---|--|--|
| MRSA/MRSCN | 0 | 2/7 (28%) <i>S. haemolyticus</i> 1 <i>S. aureus</i> 1 |
| VRE | 0 | 0 |
| ESBL-ENT | 11/113 (10%) <i>Proteus mirabilis</i> 4 <i>Klebsiella pneumoniae</i> 2 <i>Escherichia coli</i> 1 <i>Enterobacter cloacae</i> 1 <i>Enterobacter aerogenes</i> 1 <i>Proteus vulgaris</i> 1 <i>Serratia marcescens</i> 1 | 17/88 (19%) <i>Proteus mirabilis</i> 5 <i>E. coli</i> 3 <i>Citrobacter freundii</i> 3 <i>Serratia marcescens</i> 2 <i>Proteus vulgaris</i> 2 <i>Enterobacter cloacae</i> 1 <i>Morganella morganii</i> 1 |
| HLAR | 0 | 10/27 (37%) <i>Enterococcus faecium</i> 5 <i>Enterococcus faecalis</i> 6 |
| Pałeczki MBL | 0 | 2/98 (2%) <i>Hafnia alvei</i> 1 <i>Enterobacter cloacae</i> 1 |
| Inne (wg rozp. MZ z 11.30.05, D.U. nr 54, poz. 484) | <i>Ps. aeruginosa</i> 9 | <i>Ps. aeruginosa</i> 3 <i>Acinetobacter baumannii</i> 3 |

MRSA – ang. methicillin-resistant *S. aureus*, *S. aureus* oporny na metycylinę; MRSCN – ang. methicillin-resistant coagulase-negative Staphylococci, gronkowce koagulozoujemne oporne na metycylinę; VRE – ang. vancomycin resistant Enterococci, enterokoki oporne na wankomycynę, ESBL-ENT – ang. extended-spectrum β -lactamase, Enterobacteriaceae wytwarzające β -laktamazy o rozszerzonym spektrum działania, oporne na penicyliny, cefalosporyny I, II i III generacji oraz monobaktamy; HLAR – ang. high-level aminoglycoside resistance, enterokoki o wysokim poziomie oporności na aminoglikozydy; MBL – ang. metalobetalactamase, pałeczki wytwarzające karbapenemazy).

no w tabeli III. Szczepy *Acinetobacter baumannii* były wrażliwe tylko na imipenem, meropenem i ampicylinę-sulbaktam. Szczepy *Pseudomonas aeruginosa* w latach 1994-1996 były wrażliwe na amikacynę, netilmycynę, tetracyklinę oraz kolimycynę, natomiast w latach 2004-2006 na amikacynę, piperacylinę-tazobaktam, ceftazydim, cefepim, imipenem.

Dyskusja

W ciągu dziesięciu lat doszło do znacznych zmian w składzie gatunkowym i oporności na antybiotyki flory bakteryjnej dolnych dróg moczowych pacjentów z BPH hospitalizowanych w naszym ośrodku z przewlekle utrzymywanym cewnikiem. Oporność bakterii na większość antybiotyków niestety wzrosła, co potwierdza również jedno z większych badań porównawczych opublikowane przez Raveh i wsp. w 2003 roku [14]. Badacze przeanalizowali wszystkie posiewy moczu wykonywane w dużym szpitalu specjalistycznym w trzech pierwszych miesiącach każdego roku od 1991 do 2000 r. Okazało się, że w grupie *Enterobacteriaceae* oporność wzrosła wobec ośmiu antybiotyków (m.in. ampicylina, gentamycyna, amikacyna, ciprofloksacyna, ceftriakson), pozostała taka sama dla pięciu i zmniejszyła się dla jednego, amoksycyliny – kwasu klawulanowego. Oporność enterokoków wobec ampicyliny pozostała niezmienną na poziomie 12%. Autorzy zauważyli wyraźnie większą oporność szczepów izolowanych od pacjentów z cewnikiem na stałe oraz jej narastanie wobec ciprofloksacyny i amikacyny. Autorzy zwracają jednak uwagę, że zgodnie z lokalnymi zaleceniami zwykle nie wykonuje się w ich szpitalu badań mikrobiologicznych u bezobjawowych pacjentów z cewnikiem na stałe. Ponadto z analizy wykluczono wszystkie przypadki, gdzie izolowano kilka szczepów bakterii, co jest typowe u pacjentów z przewlekle utrzymywanym cewnikiem na stałe [15]. Z tych powodów wyniki tego

badania nie oceniają prawidłowo flory bakteryjnej związanej z cewnikami.

Istotnych zmian w oporności nie zanotowali natomiast badacze ze Straubing (Niemcy), którzy przeanalizowali materiał mikrobiologiczny pochodzący z miejscowej Kliniki Urologii z lat 1994-2001 [16]. W ciągu ośmiu lat stwierdzono jedynie nieznaczne statystycznie narastanie oporności na kotrimoksazol (*Escherichia coli* – z 14% do 23% i enterokoki – z 5% do 14%) oraz na ciprofloksacynę (*Escherichia coli* – z 4% do 9% i enterokoki – z 34% do 46%). Oporność enterokoków na ampicylinę była niska i wahała się między 1,3% a 4,5%. W przypadku preparatu ampicyliny z sulbaktamem wyniki były jeszcze bardziej korzystne: od 0% do 6,9%. Nie dużą oporność *Enterobacteriaceae* stwierdzono wobec gentamycyny (0-12%). Godny odnotowania był też spadek oporności *Pseudomonas spp.* na gentamycynę (z 50% do 15%) i na ciprofloksacynę (z 51% do 32%). Ogólnie, oporność bakterii w tym badaniu była zazwyczaj istotnie niższa niż w naszym materiale pochodzącym z lat 1994-1996. Różnice wynikają z odmiennych grup chorych (wszyscy pacjenci oddziału vs pacjenci z BPH i cewnikiem na stałe), ale z pewnością również z różnic lokalnych, tj. ordynowanie antybiotyków, czas utrzymywania cewników w drogach moczowych, postępowanie z cewnikiem.

Pracę opierającą się na materiale najbardziej zbliżonym do naszego, zarówno jeśli chodzi o czas (lata 2002-2005), jak i grupę chorych (pacjenci jednego szpitala z podziałem na chorych z i bez cewnika w drogach moczowych), opublikował w ubiegłym roku zespół z Uniwersytetu w Brescii (Włochy) [2]. Autorzy nie zaobserwowali wzrostu oporności na antybiotyki bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Przyczyną może być dość krótki okres obserwacji. Zaskakująca jest tylko nieznacznie większa oporność bakterii u pacjentów z cewnikiem. Różnica nie przekraczała 10%, a dla większo-

ści bakterii i antybiotyków wynosiła 0-5%. Być może wynika to z ogólnie niskiej oporności bakterii izolowanych w tym szpitalu, nie tylko w porównaniu z naszym materiałem, ale również z dwoma omówionymi wcześniej badaniami. W tej publikacji dane o oporności prezentowano osobno dla poszczególnych gatunków. Ponieważ najczęstszym patogenem była *Escherichia coli*, porównaliśmy oporność tej bakterii izolowanej u pacjentów z cewnikiem wobec wybranych antybiotyków z naszymi danymi. We włoskim szpitalu w latach 2002-2005 tylko 1% szczepów tej bakterii było opornych wobec amikacyny, w naszym materiale z lat 2004-2006 – 5,9%. Oporność na amoksycylinę-kwas klawulanowy wynosiła odpowiednio 16% i 5,9%, na ciprofloksacynę 32% i 47%, na kotrimoksazol 33% i 32%, na cefalosporyny trzeciej generacji 6% i 9%. Chociaż między wynikami istnieją pewne różnice, nie zmieniają one jednak oceny przydatności poszczególnych antybiotyków w terapii empirycznej. Za autorami tej pracy możemy powtórzyć, że największą skutecznością wobec bakterii Gram-ujemnych związanych z cewnikiem charakteryzują się obecnie amikacyna i karbapenemy. Ciprofloksacyna nie powinna być stosowana, gdyż w związku z jej powszechnym użyciem oporność wobec niej jest aktualnie bardzo wysoka.

Oprócz zmian w oporności w naszym materiale zwraca uwagę istotny wzrost odsetka bakterii Gram-dodatnich. Nie znajduje to potwierdzenia w wynikach przytoczonych wyżej badań [16,17]. Częstość występowania enterokoków w tych pracach utrzymywała się niezmiennie na poziomie około 20%, czyli istotnie wyższym niż w naszym materiale. W obu pracach gatunek *Enterococcus* był drugim pod względem częstości występowania. Jest jednym z kilku, których obecność wyraźnie koreluje z obecnością cewnika. Panuje jednak przekonanie o niskiej wirulentności Gram-dodatnich uropatogenów [14,17]. Wzrost odsetka bakterii Gram-dodatnich może być spowodowany nadmiernym stosowaniem fluorochinolonów w okresie utrzymywania cewnika. W jednym z badań udowodniono, że profilaktyka z użyciem tej grupy leków przeciwbakteryjnych powodowała występowanie mniejszej liczby zakażeń, zawsze jednak wywołanych przez bakterie Gram-dodatnie [18]. Ten sam mechanizm doprowadził prawdopodobnie do powstania bardzo wysokiej oporności na fluorochinolony. Można przypuszczać, że badana przez nas grupa chorych była poddana większej presji ciprofloksacyny niż pacjenci omówionych powyżej prac.

Badanie przyczyn narastania oporności nie było wprawdzie celem niniejszej pracy, jednak zaobserwowane zmiany skłaniają do analizy tego zjawiska. Z pewnością zwiększenie stosowania niektórych grup antybiotyków, zwłaszcza fluorochinolonów, jest za to odpowiedzialne [19]. Prowadzi to do selekcji szczepów endogennych oraz przenoszenia opornych bakterii pomiędzy pacjentami, co ma miejsce najczęściej w placówkach ochrony zdrowia. Biofilm na cewniku jest idealnym miejscem wytwarzania lub selekcji opornych szczepów, gdyż antybiotyki w takich warunkach często nie osiągną odpowiedniego stężenia. Potwierdza to większa oporność flory bytującej na cewnikach. Za narastanie w populacji oporności odpowiedzialne może być również powszechne stosowanie antybiotyków w hodowli zwierząt [20]. Takie praktyki zwiększają ilość bakterii opornych w środowisku, w tym również w prawidłowej florze skóry i jelita, która kolonizuje następ-

nie cewniki w drogach moczowych. Ciprofloksacyna należy do antybiotyków o dużym potencjale do powstawania oporności, co oznacza, że im większa częstość jej stosowania, tym więcej pojawia się opornych bakterii. Pozostałe antybiotyki kwalifikowane do tej grupy to ampicylina, aztreonam, ceftazydym, erytromycyna, gentamycyna, imipenem i wankomycyna. Na szczęście udowodniono, że poprzez ograniczenie ich stosowania można znacznie zmniejszyć odsetek szczepów na nie opornych [21], co prawdopodobnie tłumaczy zaobserwowany przez nas przypadek oporności na kotrimoksazol. W leczeniu pacjentów z długotrwałe utrzymywanych cewnikiem należy rozważyć zastąpienie ich preparatami o małym potencjale do powstawania oporności. Należą do nich między innymi cefalosporyny drugiej generacji z wyjątkiem cefamandolu, cefalosporyny trzeciej i czwartej generacji z wyjątkiem ceftazydymu, meropenu, nitrofurantoiny, amikacyny, doksycykliny. W świetle naszych danych z tej grupy należałoby wyłączyć cefuroksym, wobec którego oporność bakterii związanych z cewnikiem była najwyższa.

Większa oporność bakterii izolowanych obecnie z dróg moczowych cewnikowanych pacjentów zmusza do podjęcia szczególnych środków w celu zapobiegania i ograniczania liczby tych zakażeń. Badano rozmaite metody prewencji zakażeń związanych z cewnikiem. Spośród nich nieskuteczne okazały się: podawanie do cewki, pęcherza lub worka podłączonego do cewnika środków odkażających. Niewielkie znaczenie ma stosowanie cewników pokrytych solami srebra lub wydzielających antybiotyki. Profilaktyczne stosowanie antybiotyku zmniejsza co prawda liczbę zakażeń u pacjentów cewnikowanych krótko, natomiast u cewnikowanych długotrwałe jedynym efektem jest indukcja flory odpornej. Bakteriuria rozwija się u 100% pacjentów cewnikowanych przy odpowiednio długim czasie utrzymywania cewnika [3]. Wraz z czasem utrzymywania cewnika zwiększa się liczba szczepów izolowanych z dróg moczowych, choć nie zwiększa się wyraźnie ich oporność [22]. Jedynymi pewnymi środkami zapobiegającym zakażeniom pozostają wczesne leczenie umożliwiające usunięcie cewnika i stosowanie systemów zamkniętych [3]. W przypadku konieczności wymiany worka obowiązkowe jest wyjąłowanie końca cewnika. Z przyczyn oczywistych nie wykonywano badań nad wpływem starannego, jałowego cewnikowania na częstość występowania zakażeń bakteriami wieloopornymi. Jest to jednak czynnik, na który mamy być może największy wpływ.

W przypadku objawowego zakażenia układu moczowego u pacjenta z przewlekle utrzymywanych cewnikiem istnieje obecnie ograniczone spektrum wyboru antybiotyków. Biorąc pod uwagę dużą częstość występowania bakterii Gram-dodatnich, a także częstą obecność kilku szczepów, uzasadnione wydaje się stosowanie terapii skojarzonej. Jeśli przebieg zakażenia nie stanowi bezpośredniego zagrożenia dla życia, dobrą kombinacją może być amikacyna i amoksycyлина z kwasem klawulanowym. W przypadku wstrząsu septycznego istnieją wskazania do łącznego zastosowania karbapenemu i antybiotyku glikopeptydowego. Na oddziale urologicznym może to być imipenem i wankomycyna. U pacjentów przebywających długo na oddziałach intensywnej terapii lepszym wyborem może być meropenem i teikoplanina z uwagi na ich mniejszy potencjał do wytwarzania oporności.

Wnioski

Zaobserwowane zmiany w składzie gatunkowym i oporności flory bakteryjnej dolnych dróg moczowych u chorych z łagodnym rozrostem stercza i cewnikiem utrzymywanym na stałe wskazują na konieczność:

1. stosowania skojarzonej antybiotykoterapii przeciw patogenom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym w przypadku konieczności empirycznego leczenia ZUM;
2. podjęcia działań zmierzających do zmniejszenia oporności bakterii na antybiotyki poprzez skrócenie okresu utrzymywania cewnika w pęcherzu oraz odpowiedzialne stosowanie antybiotyków u pacjentów z cewnikiem na stałe;
3. dalszego monitorowania flory bakteryjnej u pacjentów przewlekle cewnikowanych, co powinno stanowić element oceny jakości opieki urologicznej.

Piśmiennictwo / References

1. Gravel D, Taylor G, Ofner M et al: *Point prevalence survey for health-care-associated infections within Canadian adult acute-care hospitals*. J Hosp Infect 2007, 66, 243-248.
2. Stamm WE: *Catheter-associated urinary tract infections: epidemiology, pathogenesis and prevention*. Am J Med 1991, 91, 65S-71S.
3. Warren JW: *Catheter-associated urinary tract infections*. Int J Antimicrob Agents 2001, 17, 299-303.
4. Yoon H, Choi J, Park Y et al: *Outbreaks of Serratia marcescens bacteriuria in a neurosurgical intensive care unit of a tertiary care teaching hospital: a clinical, epidemiologic, and laboratory perspective*. Am J Infect Control 2005, 33, 595-601.
5. U-Syn H, Yong-Hyun C: *Catheter-associated urinary tract infections: new aspects of novel urinary catheters*. Int J Antimicrob Agents 2006, 28, 485-489.
6. Wilde MH: *Urinary tract infection in people with long-term urinary catheters*. J Wound Ostomy Continence Nurs 2003, 30, 314-323.
7. Trautner BW, Darouiche RO: *Role of biofilm in catheter-associated urinary tract infections*. Am J Infect Control 2004, 32, 177-183.
8. Matsukawa M, Kunishima Y, Takahashi S et al: *Time courses of bacterial density in urine during antibacterial chemotherapy and influential factors in patients having positive bacteriuria with a complicated urinary tract*. J Infect Chemother 2007, 13, 99-104.
9. Dettenkofer M, Ebner W, Els TJ: *Surveillance of nosocomial infections in a neurology intensive care unit*. J Neurol 2001, 248, 959-964.
10. Ena J, Arjona F, Martinez-Peinado C et al: *Epidemiology of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli*. Urology 2006, 68, 1169-1174.
11. Pickard R, Emberton M, Neal DE: *The management of men with acute urinary retention*. Br J Urol 1998, 81, 712-720.
12. Hamasuna R, Betsunoh H, Sueyoshi T et al: *Bacteria of preoperative urinary tract infections contaminate the surgical fields and develop surgical site infections in urological operations*. Int J Urol 2004, 11, 941-947.
13. Bregenzer T, Frei R, Widmer AF et al: *Low risk of bacteremia during catheter replacement in patients with long-term urinary catheters*. Arch Intern Med 1997, 157, 521-525.
14. Raveh D, Rudensky B, Huerta M et al: *Use of time-trend analysis in the design of empirical antimicrobial treatment of urinary tract infection*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003, 22, 158-164.
15. Warren JW, Tenney JH, Hoopes JM et al: *A prospective microbiologic study of bacteriuria in patients with chronic indwelling urethral catheters*. J Infect Dis 1982, 146, 719-723.
16. Wagenlehrer FME, Niemetz A, Naber KG: *Erregespektrum und Antibiotikaresistenz beim Harnwegsinfekt und Konsequenzen für die Antibiotiktherapie. Untersuchung bei stationären urologischen Patienten mit Harnwegsinfektionen (1994-2001)*. Urologe [A] 2003, 42, 13-25.
17. De Francesco MA, Ravizzola G, Peroni L et al: *Urinary tract infections in Brescia, Italy: etiology of uropathogens and antimicrobial resistance of common uropathogens*. Med Sci Monit 2007, 13, BR136-44.
18. Van der Wall E, Verkooyen RP, Mintjes-de Groot J et al: *Prophylactic ciprofloxacin for catheter-associated urinary-tract infection*. Lancet 1992, 339, 946-951.
19. Peña C, Albareda JM, Pallares R et al: *Relationship between quinolone use and emergence of ciprofloxacin-resistant Escherichia coli in blood-stream infections*. Antimicrob Agents Chemother 1995, 39, 520-524.
20. Kümmerer K: *Resistance in the environment*. J Antimicrob Chemother 2004, 54, 311-320.
21. Ntagiopoulos PG, Paramythiotou E, Antoniadou A et al: *Impact of an antibiotic restriction policy on the antibiotic resistance patterns of Gram-negative microorganisms in an Intensive Care Unit in Greece*. Int J Antimicrob Agents 2007, 30, 360-365.
22. Dybowski B, Bres-Niewada E, Kryst P i in: *Flora bakteryjna u pacjentów z cewnikiem w pęcherzu moczowym utrzymywanym na stałe*. Urol Pol 2006, 59, supl. 1, 94.

Adres do korespondencji / Correspondence

Łukasz Zapała
Klinika Urologii
ul. Lindleya 4
02-005 Warszawa
tel. (022) 502 17 23
rodmin@go2.pl

Przypadek kamicy nerkowej w przebiegu pierwotnej nadczynności przytarczyc

A case of urolithiasis as a symptom of primary hyperparathyroidism

Krzysztof Tupikowski¹, Barbara Bucyk², Agnieszka Florczak³, Jerzy Karwacki⁴,
Janusz Dembowski¹, Romuald Zdrojowy¹, Grażyna Bednarek-Tupikowska²

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

²Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej we Wrocławiu

³Zakład Medycyny Nuklearnej Szpitala Wojewódzkiego w Opolu

⁴Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Słowa kluczowe/key words

układ moczowy ► kamica układu moczowego ► pierwotna nadczynność przytarczyc
urinary tract ► urolithiasis ► primary hiperparathyroidism

Streszczenie

Kamica wapniowa układu moczowego jest najbardziej typowym objawem pierwotnej nadczynności przytarczyc. Choroba występuje u 1-3% populacji, ale często pozostaje nierozpoznana, co może powodować poważne powikłania nerkowe i kostne. Przedstawiono przypadek kobiety z nawracającą kamicią układu moczowego z wieloma jej powikłaniami oraz ciężką destrukcją kości, których przyczyną była pierwotna nadczynność przytarczyc. Choroby nie rozpoznano przez około 40 lat. Autorzy sugerują, aby badanie parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej było standardem u wszystkich chorych z kamicią wapniową.

Summary

Calcium urinary stone disease is a typical symptom of primary hyperparathyroidism. This disease occurs in as many as 1-3% of humans, but it often remains undiagnosed causing serious renal and bone complications. Authors present a case of woman with recurrent urinary stone disease with many renal complications and bone destruction caused by primary hyperparathyroidism (PHP). PHP remained unrecognized for approximately 40 years. Authors suggest calcium-phosphate metabolism evaluation should be performed in all cases of calcium urolithiasis.

Wprowadzenie

Kamica układu moczowego dotyka 1-5%, a w niektórych regionach świata nawet 10% populacji [1,2,3]. W 70-80% przypadków złogi są zbudowane z soli wapnia, głównie szczawianów (50-70%), rzadziej fosforanów (40%). U 10% są to kamienie struwitowe (fosforan magnezowo-amonowy), u 10-20% z kwasu moczowego [1,3]. Często złogi mają mieszaną budowę chemiczną.

W wielu przypadkach przyczyny kamicy nie zostają poznane. Jedną z ważnych, często nierozpoznanych przyczyn kamicy wapniowej, jest pierwotna nadczynność przytarczyc (PNP), która występuje aż u 1-3% populacji. Kamica moczowa jest jej typowym objawem. Chorobie tej poświęca się stosunkowo mało uwagi w piśmiennictwie i praktyce urologicznej. Radykalna paratyreoidektomia likwidując hiperkalciurię zwykle hamuje tworzenie złożeń w drogach moczowych [4,5,6,7].

Celem pracy jest przedstawienie przypadku wieloletniej kamicy układu moczowego z ciężkim uszkodzeniem nerek i kości w przebiegu nierozpoznanej PNP.

Opis przypadku

Sześćdziesięcioletnią kobietę (nr hist. chor. 931 i 1056/07) przyjęto z oddziału chorób wewnętrznych do Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami we Wrocławiu z podejrzeniem PNP w celu diagnostyki rozszianych zmian osteolitycznych i złamania patologicznego szyjki kości udowej. Wywiad rodzinny, wieku dziecięcego i młodzieńczego nie miały istotnego znaczenia. Od 21 r.ż. występowały napady kolki nerkowej, powikłane zakażeniami dróg moczowych i nerek bakteriami *Escherichia coli* i *Proteus mirabilis*. Od 1991 r. co 2-3 lata usuwano kamienie z obu nerek metodą przeszczątkowej nefrolitotrypsji (PCNL). W kamieniach stwierdzono po 45% szczawianu i fosforanu wapnia oraz 10% struwitu. W 1992 r. po cholecystektomii wystąpiło nagłe zatrzymanie krążenia, prawdopodobnie z powodu dyselektrolitemii. W 1995 r. przebyła nefrektomię prawostronną wskutek roponercza i afunkcji nerki. Napady kolki nerkowej pojawiały się często, a co 2-3 lata złogi kruszono i usuwano operacyjnie. Od 2000 r. wzrosło stężenie kreatyniny (do 2,9 mg/dl), dołączyły się bóle kostne oraz zaburzenia chodu. Od 2004 r. stosowano l-tyroksynę z powodu hipotyreozy. W 2006 r. wystąpił zawał

mięśnia sercowego, leczony zachowawczo. Po upadku w 2007 r. nastąpiło przekrętarzowe złamanie szyjki kości udowej prawej. Stwierdzono osteoporozę, zmiany osteolityczne miednicy i skierowano na oddział internistyczny z podejrzeniem nowotworu. Tu stwierdzono hiperkalcemię, dwudziestokrotne podwyższenie stężenia parathormonu (PTH), normofosfatemię, hiperkreatyninemię i hiperurykemię. Na podstawie USG podejrzewano gruczolaka przytarczycy dolnej prawej (15 x 30 mm). Tomografia komputerowa (TK) wykazała zaawansowany uogólniony zanik kostny, ubytki w kościach miednicy, krzyżowej (średnicy do 5 cm), kręgu L₅, główkach i szyjkach kości udowych, spojenia łonowego o gęstości 40-60 j.H, odpowiadające przerzutom lub guzom brunatnym. Z podejrzeniem PNP w sierpniu 2007 roku chorą przyjęto do Kliniki Endokrynologii.

Przy przyjęciu stwierdzono hiperkalcemię 6,0 mEq/l (n. 4,04-5,1 mEq/l), hiperkalciurię do 27 mEq/24h (n. do 15 mEq/24h), stężenie PTH – 1839 pg/ml (n. do 72 pg/ml), hiperfosfatazję do 1800 U/l (n. do 275 U/l) przy prawidłowym stężeniu fosforanów we krwi i moczu, hiperkreatyninemię 2,64 mg/dl (n. do 1,04 mg/dl), anemię, hipoproteinemię. Diureza dobowo do 4 litrów, ciężar właściwy moczu do 1,015, białkomocz, leukocyty, świeże erytrocyty luźno zalegały pole widzenia, liczne nabłonki płaskie, wylugowane erytrocyty. Z moczu wyhodowano *Serratia marcescens* – 10⁶ komórek/ml. Zgodnie z antybiogramem zastosowano cefalosporyny. Ujawniono ciężką osteoporozę – T-score w całym kośćcu poniżej -5 SD, w lewej szyjce kości udowej poniżej -7 SD. Scyntygrafia przytarczyc ^{99m}Tc-MIBI wykazała w rzucie poniżej dolnego bieguna prawego płata tarczycy obszar mogący odpowiadać gruczolakowi przytarczycy. W USG stwierdzono nerkę lewą o wymiarze dwubiegunowym 11,4 cm i wrębiastych obrysach zewnętrznych, liczne ziarniste wzmocnienia echa w mięszu – zwapnienia. W kielichu środkowym wzmocnienie echa ze słabym cieniem akustycznym średnicy 0,4 cm, w kielichu górnym – 0,3-0,4 cm. W biegunie dolnym torbiel średnicy 1,7 cm. Układ zbiorczy w całości poszerzony. Konsultujący urolog zalecił zwiększenie podaży płynów, witaminę B6, zakwaszanie moczu Urinalem. Stężenia w surowicy hormonów przysadki, tarczycy, nadnerczy, płciowych, kalcytoniny oraz wydalanie z moczem metoksykatecholamin i aldosteronu były prawidłowe.

Po podaniu płynów, preparatów żelaza, koncentratu krwinek czerwonych usunięto przytarczycę dolną prawą z guzem – gruczolakiem przytarczycy. Stężenie PTH obniżyło się do 295 pg/ml, wystąpiła hipokalcemia (3,8 mEq/l), objawy tężyczkowe (mrowienia, drętwienia rąk, ust, skurcze mięśni). Podawano 10 g wapnia (dożylnie 20 ml 10% glukonolakto-bionianu i doustnie 8 g węglanu) i 3 µg alfa-kalcidolu na dobę, jednak kalcemia była obniżona do 3,5 mEq/l, kalciuria do 3,04 mEq/24 h, a stężenie PTH sięgało 185 pg/ml. Po zwiększeniu dawek wapnia do 12 g/24 h, alfa-kalcidolu do 4 µg/24 h ustąpiła tężyczka, a kalcemia i kalciuria znormalizowały się, stężenie PTH – 99 pg/ml. Dwa tygodnie po zabiegu w czasie przenoszenia chorej nastąpiło złamanie drugiej szyjki kości udowej. TK potwierdziło obustronne złamanie szyjek kości udowych ze szpotawym ustawieniem w stawach biodrowych; głowy kości udowych głęboko zanurzone w panewkach stawowych, przyparte do stropu panewek ze zniszczeniem chrząstek. W szyjkach kości udowych widoczne 5 mm szczeliny złamania. Ortopeda zalecił postępowanie zachowawcze, a po normalizacji parametrów fosforanowo-wapniowych – leczenie operacyjne. Przez trzy miesiące hospitalizacji stosowano dobowo 12 g wapnia (łącznie ponad 1 kg) pod kontrolą kalcemii, kalciurii i PTH.

Obecnie chora jest rehabilitowana w domu i nadal przyjmuje preparaty wapnia, alfadiol pod kontrolą endokrynologa.

Dyskusja

W 60% przypadków PNP występują objawy nerkowe, rzadziej współistnieją objawy kostne (11%) [4,5,6,7]. Opisywana chora miała wszystkie nerkowe następstwa PNP, to jest kamicę moczową, czynnościową moczówkę nerkową na tle hiperkalcemii, a także – rzadziej występującą – wapnicę (nefrokalcynozę). Moczówka nerkowa objawiała się upośledzeniem zagęszczania moczu, poliurią, nykturią i polidypsją wskutek obniżenia wrażliwości receptorów cewkowych na działanie adiuretyny („nerka hiperkalcemiczna”). Hiperkalciuria, szczególnie przy odwodnieniu, zmniejszeniu objętości i zastojowi moczu, sprzyja tworzeniu licznych złogów, czasem odlewowych. Zwykle stwierdza się kamice obustronną, nawrotową, powodującą częste kolki; zazwyczaj podejmuje się wielokrotne leczenie inwazyjne [4,5,6]. Może prowadzić do odmiedniczkowego zapalenia, roponercza i do niewydolności nerek. Obserwowane tu złogi wapnia odkładające się w zrębie nerek, wokół cewek i w ich ścianach powodują wapnicę nerek, która wiedzie do ich niewydolności. U opisywanej chorej przez prawie czterdzieści lat występowała obustronna, nawrotowa kamica, której powikłania po dwudziestu siedmiu latach doprowadziły do nefrektomii. Następnie w pozostałej nerce kamica była wielokrotnie leczona metodą PCNL.

Rozwój niewydolności nerek zmienia zwykle obraz biochemiczny PNP, często uniemożliwiając jej rozpoznanie. Obniża się kalcemia wskutek nerkowego zmniejszenia produkcji witaminy D₃, następuje retencja fosforanów. Trudno podówczas stwierdzić, czy niewydolność nerek jest skutkiem czy też przyczyną hiperparatyreoidyzmu. Czasem, jak u opisywanej chorej, kamicy układu moczowego w przebiegu pierwotnej nadczynności przytarczyc towarzyszą objawy kostne – osteoporoza, złamania, resorpcja podokostnowa, torbiele, guzy brunatne, rozsiane ogniska osteolityczne. Niekiedy współistnieją także objawy ze strony przewodu pokarmowego, mózgu, mięśni, stawów, sercowo-naczyniowe i oczne [1,2,6,7,8]. Przedstawiana pacjentka miała głównie nerkowe i kostne objawy PNP.

Wczesne rozpoznanie PNP mogłoby zapewne uchronić chorą przed nieodwracalnym uszkodzeniem nerek. Mimo stwierdzenia 90% związków wapnia w składzie kamieni nerkowych chorej, nie było w dokumentacji wyników oznaczeń wapnia, fosforanów i PTH we krwi. Skład kamieni i nawrotowość choroby winny skłonić do diagnostyki w kierunku PNP. Ponieważ objawy z dróg moczowych i nerek są najczęstszą manifestacją PNP, dlatego urologowi i nefrologowi przypada szczególna rola, gdyż pierwsi mogą rozpoznać PNP.

Piśmiennictwo / References

1. Bartoletti R, Cai T, Mondaini N et al: *Epidemiology and risk factors in urolithiasis*. Urol Int 2007, 79 (suppl 1), 3-7.
2. Trinchieri A: *Epidemiology of urolithiasis*. Arch Ital Urol Androl 1996, 68, 203-249.
3. Ramello A, Vitale C, Marangella M: *Epidemiology of nephrolithiasis*. J Nephrol 2000, 13 (suppl 3); S45-S50.
4. Porat A, Sherwood LM: *Disorders of mineral homeostasis and bone*, w: Kohler PO (red): *Clinical Endocrinology*, A Wiley Medical Publication, John Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 1986, pp 377-399.

5. Potts JT Jr: *Choroby przytarczyc i inne zaburzenia przebiegające z hiperlub hipokalcemią*, w Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (red): *Interna Harrisona*. Lublin, Wydawnictwo Czelej 2006, wyd. 14, t 3, str 3720-3751.
6. Lewiński A: *Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej ze szczególnym uwzględnieniem patologii przytarczyc*, w Pawlikowski M (red): *Zarys endokrynologii klinicznej*, Warszawa, PZWL, 1996, 104-133.
7. Mollerup CL, Lindewald H: *Renal stones and primary hyperparathyroidism: natural history of renal stone disease after successful parathyroidectomy*. *World J Surg* 1999, 23 (2), 173-175.
8. Netter FH, Kolb FO, Roth SI: *Parathyroid disorders and metabolic bone disease*, w: *The Ciba Collection of Medical Illustrations. Endocrine System and selected metabolic diseases*. New York, Ciba Pharmaceutical Company, 1981, vol 4, pp 177-187.

Adres do korespondencji / Correspondence

Krzysztof Tupikowski
Klinika Urologii
ul. Borowska 213
50-556 Wrocław
tel./fax (071) 733 10 10/09
tupik@epf.pl

Rzadki przypadek ciała obcego zagnieżdżonego w błonie śluzowej pęcherza moczowego (nitki ze spodni dżinsowych) w następstwie rany kłutej

Blue jeans thread nested in mucosa of urinary bladder as a remnant of recent perineal impalement injury

Wojciech Szewczyk, Andrzej Prajsner

Kliniczny Oddział Urologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Słowa kluczowe/key words

pęcherz moczowy ► uraz pęcherza moczowego ► ciało obce
urinary bladder ► bladder injury ► foreign body

Streszczenie

Izolowany uraz pęcherza moczowego o typie nabicia na pal jest rzadki, dlatego też przedstawiono przypadek izolowanej rany pęcherza moczowego o typie nabicia na pal zadanej prętem metalowym, który wciągnął do pęcherza moczowego nitki ze spodni dżinsowych. Jedną z nitek pacjent wydalil podczas mikcji, a druga została usunięta endoskopowo. Po trzech miesiącach od leczenia nie stwierdzono patologii w pęcherzu moczowym podczas kontrolnej cystoskopii.

Summary

Isolated impalement injury to the urinary bladder is a very rare occurrence. We report a case of 23 old men with penetrating injury of the bladder. Penetrating object (steel bar) deposit into the bladder two threads from the jeans pants. One of them was voided with the urine, and the second one was removed endoscopically. Patient was then catheterised for 3 days. During following two months there was no dysuria or any pathology in the urine. Control cystoscopy performed two months after treatment showed no pathology in bladder wall.

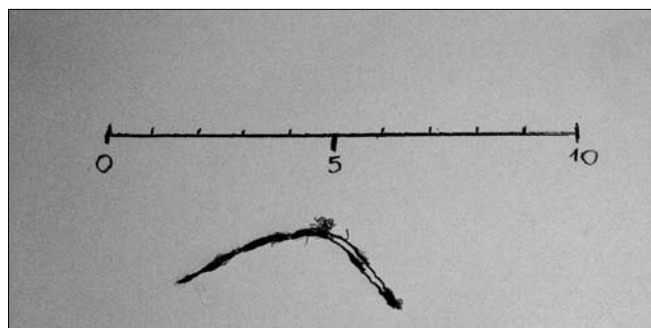
Wprowadzenie

Uraz o typie nabicia na pal zdarza się, kiedy jakaś część ciała jest penetrowana przez sztywny obiekt i z powodu małej prędkości energia uszkadzająca nie jest duża. Rany tego typu okolicy krocza i odbytu prowadzą zwykle do uszkodzenia odbytnicy i/ lub pęcherza moczowego, a czasami cewki tylnej. Pomyłki diagnostyczne, a w konsekwencji nieodpowiednie leczenie takich ran, mogą prowadzić do powstania bardzo poważnych powikłań, takich jak: ropnie miednicy małej, zwężenia odbytu, nietrzymania stolca lub przetok odbytniczo-pęcherzowych [1]. Urazy tego typu ograniczone wyłącznie do pęcherza moczowego są rzadkie [2], a te, które spowodowały depozyt w postaci ciała obcego, są niezwykle rzadkie [3]. Dlatego też przedstawiamy przypadek izolowanej rany pęcherza moczowego o typie nabicia na pal zadanej prętem metalowym, który wciągnął do pęcherza moczowego nitki ze spodni dżinsowych.

Opis przypadku

Mężczyzna lat 23 przyjęty został w trybie pilnym na oddział urologii z powodu rany kłutej krocza zadanej drutem długości 50 cm i średnicy 5 mm, wykonanym ze stali zbrojeniowej, na który nadział się podczas pracy na budowie. Rana wlotowa

za znajdowała się na kroczu na lewo od odbytu u podstawy pośladka. Przy przyjęciu stan pacjenta był dobry, poruszał się o własnych siłach, a rana została doraźnie zaopatrzona opatrunkiem przez lekarza pierwszej pomocy. Ponadto lekarz ten założył cewnik Foleya nr 16, z którego otrzymał czysty mocz. Ze względu na podejrzenie wielonarządowego urazu odbytnicy i dróg moczowych przeprowadzono szereg badań diagnostycznych. Rentgenowskie badanie odbytnicy i esicy z kontrastem nie wykazało uszkodzenia jelita grubego, nie wykryto śladów krwi podczas badania przez odbyt. W komputerowej tomografii wykonanej trzy godziny po urazie stwierdzono po stronie lewej niewielki naciek wzdłuż mięśnia dźwigacza odbytu w dół aż do odbytu. Po stronie prawej ta sama okolica – bez patologii. Ściana pęcherza moczowego bez patologii za wyjątkiem okolicy okołopęcherzowej tkanki tłuszczowej w bezpośrednim sąsiedztwie lewego przypęcherzowego odcinka moczowodu, gdzie można było zaobserwować drobne pęcherzyki powietrza. Stercz był bez patologii. Cystografia zwykła i z wypłukaniem kontrastu (wash out) nie wykazały wycieku kontrastu poza pęcherz moczowy. Urografia dożylna wykazała brak zastoju w UKM obu nerek oraz drożność nieposzerzonych moczowodów do pęcherza. W badaniu moczu stwierdzono 50-70 erytrocytów świeżych, ale mocz pobrany był przez cewnik Foleya, założony przez lekarza pierwszej pomocy. Pacjent pozostał na oddziale do obserwacji.



Ryc. 1. Nitka ze spodni dżinsowych wydaloną z pęcherza podczas mikcji.

Fig. 1. Blue jeans thread expelled during voiding.

W drugiej dobie usunięto cewnik Foleya, a w trzeciej został wypisany w stanie dobrym do domu.

Miesiąc po urazie pacjent zgłosił się do przyklinicznej poradni urologicznej zaniepokojony tym, iż wydał podczas mikcji dwie nitki bawełniane (ryc. 1). W trybie pilnym wykonano cystoskopię, stwierdzając: pojemność pęcherza 300 ml, ujścia moczowodowe bez patologii, w trójkącie pęcherza dokładnie pomiędzy ujściami z niewielkiego obrzęku błony śluzowej wysterczała do pęcherza niebieska nitka o długości około 2 cm. Pacjenta przyjęto na oddział, a następnego dnia w znieczuleniu opisywaną nitkę z trudem usunięto kleszczykami (ryc. 2). Po wydobyciu nitki stwierdzono krater z niewielkim wałowym obrzękiem śluzówki. Miejsce to skoagulowano kulką. Cewnik Foleya pozostawiono w pęcherzu do trzeciej doby. Pacjent wypisany został do domu bez dolegliwości, a kontrolne badanie ultrasonograficzne i cystoskopowe pęcherza moczowego wykonane po dwóch miesiącach nie wykazało patologii.

Dyskusja

Rany penetrujące, powodujące łączne uszkodzenie odbytnicy i pęcherza moczowego, powikłane mogą być przetokami odbytniczno-pęcherzowymi, ropniami i moczowkrwiakami miednicy małej. Zdarzają się one bardzo rzadko po izolowanych urazach pęcherza albo odbytnicy [4]. Dlatego też niezmiernie ważne jest ustalenie, czy nastąpił uraz izolowany czy wielonarządowy. U opisywanego chorego badania radiologiczne oraz konsultacja chirurga pozwalały wykluczyć ranę wielonarządową.

Rany penetrujące pęcherza moczowego w części zaotrzewnowej mogą przebiegać ze skąpych objawami lub nawet bezobjawowo, dlatego istnieje możliwość ich przeoczenia. Tak też zdarzyło się u opisywanego chorego; ponadto ściana pęcherza moczowego została przebita od zewnątrz do wewnątrz i w chwili wycofania z pęcherza stalowego pręta mógł zaistnieć mechanizm zastawki zapobiegającej wyciekowi moczu. Jedynym dowodem na to, że pręt uszkodził ścianę pęcherza, okazały się nitki ze spodni dżinsowych, wciągnięte do światła pęcherza.

Cystografia jest wiarygodnym badaniem diagnostycznym uszkodzeń pęcherza moczowego i – mimo że jej dokładność oceniana jest na 95,9% – można przeoczyć rany penetrujące pęcherza moczowego [5]. W przypadku naszego chorego największe znaczenie miałyby odtworzenie lub zobrazowanie trajektorii wnikięcia stalowego drutu (np. zdjęcie rentgenowskie z ciałem obcym), niestety został on usunięty zanim wykonano badania diagnostyczne.

Komputerowa tomografia sugerowała możliwość uszkodzenia lewego moczowodu, ale nie zostało to potwierdzone, dokładniejszą w takim przypadku, urografią.



Ryc. 2. Zagnieżdżona w śluzówce pęcherza moczowego nitka podczas usuwania jej kleszczykami.

Fig. 2. Piece of blue jeans thread nested in the mucosa just above the trigonum (cystoscopy with forceps).

Krwimocz, nawet jeżeli jest on tylko mikroskopowy, stanowi ważny objaw nasuwający podejrzenie uszkodzenia dróg moczowych, aczkolwiek nie jest to objaw stały [6]. U opisywanego chorego stwierdzono wprawdzie erytrocyturię rzędu 50-70, ale badanie moczu zostało wykonane po założeniu do pęcherza cewnika Foleya, i dlatego uznano, iż może mieć związek z podrażnieniem błony śluzowej przez cewnik.

Wydaje jednak, że w każdym wypadku etyrcyturii, gdy w wywiadzie zaistniało podejrzenie urazu pęcherza, nawet jeżeli badania obrazowe tego nie potwierdziły, należy wykonywać cystoskopię.

Piśmiennictwo / References

1. Franko ER, Ivatury RR, Schwalb DM: *Combined penetrating rectal and genitourinary injuries: a challenge in management*. J Trauma 1993, 34, 347-353.
2. Martin HS, Kirk RM: *Perforating bladder injury by impalement*. Br J Clin Pract 1966, 20, 652-653.
3. Poulton TL, Wessells H: *Delayed presentation of an intravesical foreign body 6 years after impalement injury*. J Urol 2003, 169, 1792.
4. Crispin PL, Kansas BT, Pieri PG et al: *Immediate postoperative complications of combined penetrating rectal and bladder injuries*. J Trauma 2007, 62, 325-329.
5. Tanuma Y, Horita H, Kadono M: *Extraperitoneal bladder rupture secondary to rectal impalement*. Int J Urol 2001, 8, 634-636.
6. Liu XS, Wang X, Zhang YD: *Diagnosis and treatment of penetrating wounds through the anorectum and urinary bladder or posterior urethra*. Chin Med J 2006, 20, 339-341.

Adres do korespondencji / Correspondence

Wojciech Szewczyk
Kliniczny Oddział Urologii ŚUM
Plac Medyków 1
41-200 Sosnowiec
tel. (032) 368 25 11
aprajsner@dotcom-sc.com.pl

Zespół przetrwałych struktur mullerowskich – rodzinne występowanie

Persistent Müllerian Duct Syndrome – Familial Occurrence

Grzegorz Kudela¹, Mirosław Mikosiński¹, Wojciech Utrata¹, Elżbieta Kuleta-Bosak², Barbara Kalina-Faska³, Tomasz Koszutski¹

¹Oddział Urologii Dziecięcej Górnośląskiego Centrum Zdrowia Dziecka w Katowicach

²Zakład Radiologii Górnośląskiego Centrum Zdrowia Dziecka w Katowicach

³Klinika Endokrynologii Dziecięcej Górnośląskiego Centrum Zdrowia Dziecka w Katowicach

Słowa kluczowe/key words

przetrwałe struktury mullerowskie ► zaburzenia różnicowania płci ► wnetrostwo
persistent müllerian duct ► disorders of sex development ► cryptorchidism

Streszczenie

Zespół przetrwałych struktur mullerowskich (ZPSM) jest rzadkim zespołem, polegającym na obecności u osobników płci męskiej jajowodów, macicy oraz górnego fragmentu pochwy. Poprzeczna ektopia jąder często jest powiązana z obecnością struktur mullerowskich. Autorzy przedstawili dwóch braci z ZPSM oraz dokonali przeglądu piśmiennictwa. Należy brać pod uwagę istnienie ZPSM w przypadku chłopców z wnetrostwem. Ze względu na duże ryzyko zezłośliwienia jąder brzusznych w tym zespole należy gonady sprowadzić do moszny lub, gdy to jest niemożliwe, do miejsca, gdzie będą dostępne badaniem palpacyjnym. Pozostawione struktury mullerowskie należy monitorować, ponieważ istnieje (niewielkie) ryzyko ich zezłośliwienia.

Summary

Persistent müllerian duct syndrome (PMDS) is a rare entity in which fallopian tubes, uterus and upper part of the vagina are present in normally virilized XY patients. Transverse testicular ectopia is often associated with persistence of müllerian remnants. The authors report two brothers with PMDS and review the literature. PMDS should be considered in boys with cryptorchidism. Because of the high risk of malignancy, the testes should be mobilized into the scrotum or into another palpable position. The müllerian structures left in situ should be monitored because the risk of malignancy exists although it is low.

Wprowadzenie

Zespół przetrwałych struktur mullerowskich (ZPSM) jest rzadkim zespołem, polegającym na obecności u osobników płci męskiej jajowodów, macicy oraz górnego fragmentu pochwy [1]. Poprzeczna ektopia jąder często jest powiązana z obecnością struktur Müllera [2].

Opis pacjentów

Na Oddziale Urologii Dziecięcej Górnośląskiego Centrum Zdrowia Dziecka w Katowicach autorzy leczili dwóch braci z rozpoznaniem zespołu przetrwałych struktur mullerowskich. Kuzyn pacjentów (rodzina ze strony matki) był leczony za granicą z powodu tego zespołu (brak dostępu do dokumentacji medycznej).

Pacjent I

Siedmioletni chłopiec przyjęty na Oddział Urologii GCZD w Katowicach w 2002 roku z powodu obustronnego wnetrostwa z niemacalnymi gonadami; zewnętrzne narządy płciowe były pra-

widłowe, męskie. Badanie genetyczne wykazało kariotyp 46XY. Wykonano laparoskopię, podczas której stwierdzono obecność macicy i jajowodów oraz jąder w pozycji typowej dla jajników. Wobec powyższego wykonano konwersję na laparotomię i usunięto struktury mullerowskie, wypreparowano nasieniowody i naczynia jądrowe (ryc. 1). Po wypreparowaniu nasieniowodów stwierdzono, że ich długość nie pozwala na sprowadzenie jąder do moszny. Dlatego wszyto jądra pod skórę podbrzusza. Badanie histologiczne usuniętych struktur potwierdziło budowę charakterystyczną dla macicy. Dziecko pozostaje pod kontrolą, jądra są dostępne w badaniu palpacyjnym i w badaniu USG. Obecnie, po czterech latach obserwacji, nie wykazują cech zaniaku ani nowotworzenia.

Pacjent II

Dziesięcioletni chłopiec przyjęty z powodu poprzecznej ektopii jąder – oba jądra w prawej połowie moszny. Wcześniej, w innym ośrodku, rewidowano prawy kanał pachwinowy z powodu obustronnego wnetrostwa. Obaj jądra znaleziono w obrębie prawego kanału pachwinowego i sprowadzono je do prawej połowy moszny. W Zakładzie Radiologii GCZD w Kato-



Ryc. 1. Pacjent I. Widoczne szczątkowe struktury Müllera oraz jądra brzuszne w pozycji typowej dla jajników.

Fig. 1. Case I. Müllerian structures and testicles in location typical for ovaries.

wicach wykonano badania USG oraz MR (rezonans magnetyczny), które zobrazowały niewielkie, pasmowate struktury między pęcherzem moczowym a odbytnicą, mogące odpowiadać nie do końca zanikłym strukturom mullerowskim (ryc. 2). Kariotyp 46,XY. Chłopiec pozostaje w obserwacji. Nie zakwalifikowano go do leczenia operacyjnego.

Dyskusja

Przewód okołoródnierzowy Müllera zanika u płodu płci męskiej pod wpływem lokalnego działania hormonu anty-müllerowskiego (MIS – müllerian inhibiting substance), produkowanego przez komórki Sertoliego w ósmym tygodniu ciąży [3,4]. Przewód okołoródnierzowy musi zaniknąć do dziewiątego tygodnia ciąży; po tym okresie staje się niewrażliwy na MIS [4]. Gen odpowiedzialny za produkcję MIS został odnaleziony na krótkim ramieniu chromosomu 19, natomiast gen kodujący receptor dla MIS odnaleziono na chromosomie 12 [4,5]. Zaburzenia syntezy lub funkcji MIS prowadzą do przetrwania struktur wywodzących się z przewodu mullerowskiego [6]. Zewnętrzne narządy płciowe pozostają prawidłowe, męskie. Stwierdzenie niskiego lub nieoznaczalnego poziomu MIS w surowicy krwi może być pomocne, aczkolwiek nie jest niezbędne w celu postawienia rozpoznania zespołu [5]. Zespół przetrwałych struktur mullerowskich należy różnicować z czystą dysgenезją gonad, w której zaburzenia dotyczą zarówno komórek Sertoliego, jak i Leydiga. W tym przypadku zewnętrzne narządy płciowe są żeńskie lub obojnacze [4]. W wątpliwych przypadkach należy brać pod uwagę wykonanie biopsji gonad w celu wykluczenia nieprawidłowej budowy gonad: dysgenезję lub ovotestis [8]. Istnieją dwa warianty anatomiczne zespołu przetrwałych struktur mullerowskich. W pierwszym, najczęstszym (80-90%) występuje jednostronne wnetrostwo i przepuklina pachwinowa po stronie drugiej, zawierająca fragment macicy i jajowód (hernia uteri inguinalis) lub oba jądra (poprzeczna ektopia jądra). Jest to tak zwana forma męska. Drugi wariant (tzw. forma żeńska) występuje rzadziej (10-20%). Charakteryzuje się obustronnym wnetrostwem, gdzie jądra znajdują się w położeniu jajnikowym [1]. Pierwszy opisywany pacjent jest przykładem formy żeńskiej, natomiast pacjent drugi – formy męskiej. Żeńskie narządy płciowe wewnętrzne można zobrazować w ultrasonografii lub dokładnie w MR [1,7]. U pacjenta drugiego zarówno USG, jak i MR



Ryc. 2. Pacjent II. MR miednicy. Widoczne szczątkowe struktury Müllera.

Fig. 2. Case II. – MRI of the pelvis. Müllerian remnants.

zobrazowały szczątkowe struktury mullerowskie. Istnieje duże ryzyko przemiany złośliwej jąder brzusznych, natomiast ryzyko zezłośliwienia struktur mullerowskich jest niewielkie [8,9]. Usuwanie przetrwałych struktur w całości może spowodować niedokrwienie i martwicę nasieniowodów [8]. Dlatego podawanym przez piśmiennictwo optymalnym sposobem leczenia jest orchidopeksja bez usuwania macicy i jajowodów. Struktury te trzeba natomiast usunąć, gdy ich obecność uniemożliwia sprowadzenie jąder do moszny [8,10]. Jądra, których nie da się umieścić w pozycji umożliwiającej badanie palpacyjne, należy usunąć [8]. Dotychczas opisano jeden przypadek adenosarcoma macicy u czternastoletniego chłopca [11]. Istnieją też pojedyncze doniesienia o gruczolakoraku przetrwałych struktur mullerowskich u dorosłych [12,13] oraz o mięśniakach macicy [1].

Wnioski

1. Istnienie ZPSM należy brać pod uwagę w przypadku chłopców z wnetrostwem.
2. Ze względu na duże ryzyko zezłośliwienia jąder brzusznych w tym zespole gonady należy sprowadzić do moszny lub, gdy to jest niemożliwe, do miejsca, gdzie będą dostępne badaniem palpacyjnym.
3. Pozostawione struktury mullerowskie należy monitorować, ponieważ istnieje niewielkie ryzyko ich zezłośliwienia.

Piśmiennictwo / References

1. Dekker HM, de Jong JJ, Sanders J, Wolf RF: *Persistent Müllerian duct syndrome*. Radiographics 2003, 23 (2), 309-313.
2. Ueno S, Yokoyama S, Hirakawa H: *A Case of Transverse Testicular Ektopia With Müllerian Duct Remnant*. J Pediatr Surg 2001, 36 (11), 1710-1712.
3. Dias A, Carrillo A, Bauer M, Labie A, Danon M: *Persistent Müllerian Duct Syndrom in an Infant with Initial Bilateral Cryptorchidism*. Int Pediatr 2000, 15, 41-43.
4. Rey R: *Anti-Müllerian hormone in disorders of sex determination and differentiation*. Arq Bras Endocrinol Metab 2005, 49, (1), 26-36.
5. Joss N: *The undervirilized male child: endocrine aspects*. BJU Int 2004, 93, suppl.3, 3-5.
6. Lang-Muritano M, Biason-Lauber A, Gitzemann C et al: *A novel mutation in the anti-müllerian hormone gene as cause of per-*

- sistent müllerian duct syndrome*. Eur J Pediatr 2001, 160 (11), 652-654.
7. Otsuka T, Nakazano T, Matsuo Y et al: *Persistent Müllerian Duct Syndrome Suggested by Magnetic Resonance Imaging*. Radiation Medicine 2003, 21 (6) 277-279.
 8. Vandersteen DR, Chameton AK, Ireland K, Tank ES: *Surgical management of persistent müllerian duct syndrome*. Urology 1997, 49 (6), 941-945.
 9. Manassero F, Cuttano MG, Morelli G. et al: *Mixed germ cell tumor after bilateral orchidopexy in persistent Mullerian duct syndrome with transverse testicular ectopia*. Urol Int 2004, 73 (1), 81-83.
 10. Buchholz NP, Biyabani R, Herzig MJ: *Persistent Mullerian duct syndrome*. Eur Urol 1998, 34 (3), 230-232.
 11. Thiel DD, Erhard MJ: *Uterine adenosarcoma in a boy with persistent müllerian duct syndrome: first reported case*. J Pediatr Surg 2005, 40 (9), 29-31.
 12. Romero FR, Fucs M, Castro MG: *Adenocarcinoma of persistent müllerian duct remnants: case report and differential diagnosis*. Urology 2005, 66 (1), 194-195.
 13. Shinmura Y, Yokoi T, Tsutsui Y: *A case of clear cell adenocarcinoma of the müllerian duct in persistent müllerian duct syndrome: the first reported case*. Am J Surg Pathol 2002, 26 (9), 1231-1234.

Adres do korespondencji / Correspondence

Grzegorz Kudela
Oddział Urologii Dziecięcej
Górnośląskiego Centrum Zdrowia Dziecka
ul. Medyków 16
40-752 Katowice
tel. (032) 207 18 37
kudela@mp.pl

Leczenie operacyjne z zabezpieczeniem hemostazy zaklemowaniem śródoperacyjnym tętnic biodrowych wewnętrznych w przypadku olbrzymiego, dopełniającego naczyniaka jamistego moszny i krocza

Giant cavernous angioma of the scrotum and perineum operated on after clamping of the internal iliac arteries to control bleeding

Adam Kwinta¹, Roman Rachtan², Tomasz Mrowiecki²

¹Ośrodek Diagnostyczno-Leczniczy „Chirurgia Jednego Dnia” Szpitala Zakonu Bonifratrów św. Jana Grandego w Krakowie

²Wojewódzki Oddział Chirurgii Naczyń Szpitala Zakonu Bonifratrów św. Jana Grandego w Krakowie

Słowa kluczowe/key words

moszna ► naczyniak jamisty ► nietypowa operacja
scrotum ► cavernous angioma ► atypical operation

Streszczenie

Naczyniaki głębokie moszny są niezwykle rzadko spotykane, w 90% przypadków zanikają u chorych do 7. roku życia. Leczenie operacyjne zwykle podejmuje się w wieku dziecięcym, dlatego tak rzadko stwierdza się ich obecność u osób dorosłych. Przedstawiono przypadek bardzo dużego naczyniaka jamistego moszny, który charakteryzował się mechanizmem okresowego dopełniania krwią. Ze względu na rozmiary i obawę krwotoku z naczyń żylnych o dużym kalibrze, guz usunięto chirurgicznie w czasowym zaklemowaniu tętnic biodrowych wewnętrznych.

Summary

Scrotal angiomas are extremely rare and tend to disappear in 90% of cases by the 7th year. They are usually operated on in childhood and for this reason they are infrequently encountered in adults. We describe a case of giant cavernous angioma of the scrotum filling up recurrently with blood. Because of its size and fear of hemorrhage from large caliber veins the tumor was excised surgically after clamping of the internal iliac arteries.

Wprowadzenie

Naczyniaki jamiste moszny są rzadkimi guzami, które należy brać pod uwagę przy diagnostyce różnicowej wodniaka jądra. Zmiany rozwojowe układu naczyniowego cechuje olbrzymia różnorodność, co sprawia, że trudno jest określić wyraźne granice między poszczególnymi typami zaburzeń rozwojowych. Najpowszechniej akceptowany podział, opierający się na patogenezie zmian, wyróżnia następujące kategorie:

1. naczyniaki,
2. wady naczyniowe: a – wady tętniczo-żylne, b – wady żyłne [1].

Naczyniaki spotyka się u około 10% dzieci w okresie niemowlęcym, trzy do pięciu razy częściej u dziewczynek, a spośród nich 20% to naczyniaki mnogie. Są to najczęściej naczyniaki powierzchowne. Naczyniaki głębokie moszny są niezwykle rzadko spotykane i mają tendencję do zanikania w 90% przypadków do siódmego roku życia chorego. Dlatego ich obecność

u osób dorosłych jest zjawiskiem niezwykle rzadkim, zwłaszcza że operacje przeprowadza się częściej w wieku dziecięcym. W niniejszej pracy opisano przypadek chorego z olbrzymim naczyniakiem moszny; naczyniak zwiększał swoją objętość dając duże dolegliwości bólowe. Nie można było podejrzewać wady tętniczo-żylnej lub żyłnej.

Opis przypadku

Chory i wywiad

Chory D. L. lat 71, nr hist. chor. 1997/07 (pobył: od 16. 04. do 04. 05. 2007 r.). Naczyniak moszny stwierdzono u chorego w siódmym roku życia – rozpoznanie związane z przebytym urazem moszny, nie dawał przez lata większych dolegliwości. Od kilkunastu miesięcy zauważył stopniowe powiększenie się zawartości worka mosznowego. W ciągu ostatnich tygodni kilka epizodów znacznego zwiększenia objętości moszny i uwypuklenie tkanek miękkich krocza w kierunku odbytu, połączone z silnym



Ryc. 1. Olbrzymi naczynek moszny. Widoczna penetracja krocza przez guz.

Fig. 1. Giant angioma of the scrotum extending to the perigeum.

bólem, nieustępującym po zastosowaniu dostępnych środków przeciwbólowych. Z powodu takiego ostrego epizodu bólowego zgłosił się do Szpitala Zakonu Bonifratrów w Krakowie.

Badanie urologiczne

Chory cierpiący z silnymi bólami w zakresie moszny, krocza, miednicy mniejszej, promieniującymi do wewnętrznej strony obu ud. Stan miejscowy: moszna znacznie powiększona, wielkości głowy noworodka, pod napiętą skórą rysują się znacznie powiększone naczynia żyłne. Oba jądra fizykalnie bez zmian; zepchnięte przez guz do wylotów kanałów pachwinowych. Bolesne uwypuklenie skóry krocza aż do odbytu. *Per rectum*: stercz powiększony, gładki, elastyczny, tkliwy. Brzuch bez oporów patologicznych i objawów otrzewnowych, perystaltyka prawidłowa.

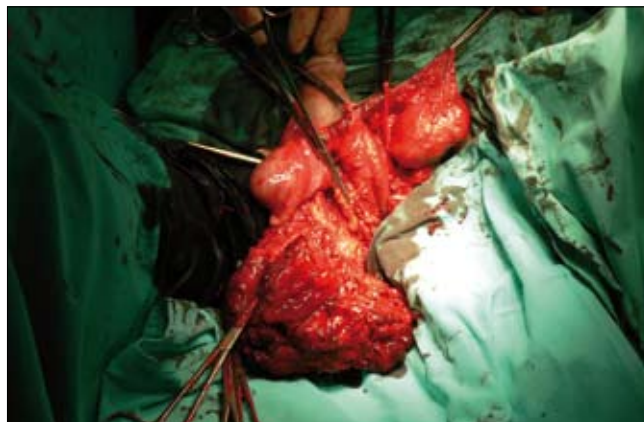
Podano środki przeciwbólowe i wykonano doraźne badania USG moszny – rozpoznano olbrzymi naczynek moszny i krocza. Chorego przyjęto do szpitala, zlecono wykonanie angio CT jamy brzusznej i zakwalifikowano do operacji w trybie planowym. Angio CT miednicy mniejszej (14. 04. 2007 r.): rozległy, niejednorodny guz w worku mosznym, obejmujący skórę, ze zwapnieniami i niewielką ilością naczyń kontrastujących w fazie tętnicznej. Guz przylega bezpośrednio i częściowo otacza oba jądra przemieszczone ku górze oraz zchodzi na krocze, gdzie przylega od dołu do opuszki i nasady prącia. Penetracji do jamy miednicy mniejszej nie ujawniono.

Opis operacji

Z cięcia środkowego otwarto jamę brzuszną i po nacięciu tylnej blaszki otrzewnej wypreparowano tętnice biodrowe wraz z podziałem. Tętnice biodrowe wewnętrzne zamknięto, tętnice biodrowe wspólne pozostawiono na tasemkach. Następnie z cięcia na moszni i kroczu do okolic odbytu wycięto w całości naczynek jamisty, który całkowicie zniszczył przegrodę moszny. W jednym bloku wycięto z naczyniakiem płat skóry moszny, będącej w nadmiarze. Jądra umieszczono w pozostałej części moszny. Następnie usunięto jednocześnie zaciski naczyniowe z tętnic biodrowych wewnętrznych i skontrolowano hemostazę. Okolicę krocza i moszny zdrenowano i zeszyto. Warstwowo zeszyto powłoki jamy brzusznej.

Badanie histopatologiczne

Badanie histopatologiczne nr 31402 w dn. 27. 04. 2007 r. wykonał dr hab. med. Janusz Ryś.



Ryc. 2. Guz zbudowany z naczyń krwionośnych oddzielony od cewki moczowej, nasady prącia i jąder. Przegroda moszny całkowicie zniszczona.

Fig. 2. The tumor consisting of blood vessels is separated from the urethra, penis base and testicles. The scrotal septum is completely damaged.

Guz o wymiarach 17 x 11 x 8 cm pokryty płatem skóry 11 x 6,5 cm. Na przekrojach guz zbudowany z licznych, poszerzonych naczyń krwionośnych, wypełnionych skrzepami krwi. Histopat.: *Angiomatosis cutis, telae subcutaneae et telae musculariss*. Rozrost tworzą naczynia krwionośne typu jamistego.

Dyskusja

Po raz pierwszy naczynek moszny opisał Boullay w 1851 roku [2]. Keret i wsp. publikowali w 1990 roku opisy czterdziestu trzech przypadków, a w 2002 roku Mitsuhashi ze wsp. opisał trzeci przypadek tego schorzenia w Japonii u 65-letniego pacjenta [2,3].

Występowanie naczynek zbudowanych z naczyń żylnych lub limfatycznych opisywano w różnych narządach układu moczowo-płciowego człowieka. Zmiany te lokalizują się w nerce, pęcherzu moczowym, prąciu [4,5,6,7]. Naczyniaki męskich narządów płciowych stanowią 1% wszystkich naczynek [8].

Opis powyższego przypadku autorzy przedstawiają ze względu na rzadkość występowania samego naczyneka jamistego w obrębie moszny [8,9], jego rozmiary i niespotykane w dostępnym nam piśmiennictwie okresowe dopełnianie guza krwią, które wiązało się ze znacznym zwiększeniem jego objętości. Jeden z tych epizodów, połączony z silnymi bólami, stał się powodem hospitalizacji chorego w trybie pilnym z rozpoznaniem „ostrej moszny”. Stopniowe powiększanie się rozmiarów guza opisywano wcześniej i było ono związane ze stanem zapalnym lub krwawieniem wywołanym ostrą trombocytopenią w przebiegu zespołu Kasabach-Meritta [10,11]. Opisywany przez nas guz spełnia kryterium naczyneka, jako zmiany wrodzonej, której rozwój zależy od wpływów hormonalnych. Za rozwój naczynek ma odpowiadać estradiol-17-B [8,12]. Ze względu na wielkość i ostry charakter dolegliwości u naszego chorego w grę wchodziło jedynie leczenie chirurgiczne. Badanie angio-CT nie ujawniło wprawdzie penetracji guza do miednicy mniejszej, ale rozmiary guza 17 x 11 x 8 cm, przekrój naczyń żylnych (5-8 mm), mechanizm dopełniania krwią, budzący podejrzenie obecności przetok tętniczo-żylnych, niosły prawdopodobieństwo krwotoku w trakcie operacji. Wobec tych szczególnych (jak dla operacji na moszni) warunków i kwalifikacji przypadku jako ostry, guz usunięto po uprzednim czasowym zaklepowaniu tętnic bio-

drowych wewnętrznych. Umożliwiło to bezkrwawe oddzielenie guza od cewki moczowej i jąder (naczyniak zniszczył całkowicie przegrodę moszny) oraz wykonanie dokładnej hemostazy przy minimalnej utracie krwi.

Piśmiennictwo / References

1. Pietura R: *Zaburzenia rozwojowe układu naczyniowego*. Angiologia. PZWL. Warszawa 2004; 481-490
2. Keret D, Kam I, Ben-Arich Y, Hashmonai M: *Scrotal cavernous haemangioma with a family history of cutaneous angioma*. J Soc Med 1990, 83, 402-403.
3. Mitsuhashi M, Harima M, Kobayakawa H, Asakawa: *Racemose hemangioma of the scrotum: a case report*. Hinyokika Kyo 2002, 48, 8, 503-506.
4. Krakowski J, Latała J, Byrski L, Nowak J: *Naczyniak jamisty z jednoczesną kamicą nerki*. Urol Pol 1993, 46, 2, 58-59.
5. Szydelko T, Apoznański W, Dembowski J i in: *Jamisty naczyniak chłonny nerki*. Urol Pol 1997, 2, 62.
6. Szyńska P, Zoch-Zwierż WM, Owsiejczuk P: *Naczyniak jamisty pęcherza moczowego u ośmioletniej dziewczynki*. Urol Pol 2006, 1, 63-65.
7. Zaleska-Dorobisz U, Jaworski W, Koltowska A, Moroń K: *Scrotal and retroperitoneal lymphangioma of a 12-year-old boy: case report*. Pol J Radiol 2005, 2, 90-92.
8. Szczęśniak C, Czaplicki M: *Naczyniak jamisty moszny jako rzadka przyczyna krwawienia z dróg moczowych*. Urol Pol 1997, 1, 87-88.
9. Cooper TP, Anderson RG, Chapman WH: *Hemangioma of the scrotum: a case report, review and comparison with varicocele*. J Urol 1974, 112, 623.
10. Zdrojowy R: *Komentarz do pracy: Naczyniak jamisty moszny jako rzadka przyczyna krwawienia z dróg moczowych*. Urol Pol 1997, 1, 89-90.
11. Kasabach HH, Meritt KK: *Capillary hemangioma with extensive purpura*. Am J Dis Child 1940, 59, 1063.
12. Sasaki GH, Pang CY, Whitliff JL: *Pathogenesis and treatment of infant skin strawberry hemangiomas: clinical and in vitro studies of hormonal effects*. Plast Reconstr Surg 1984, 73, 359.

Adres do korespondencji / Correspondence

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

Wyniki leczenia dyssynergizmu wypieracz-zwieracz za pomocą stentu tymczasowego

Outcome after treatment of detrusor-sphincter dyssynergia by temporary stent

X. Game, E. Chartier-Kastler, N. Ayoub, A. Even-Schneider, F. Richard, P. Denys

Spinal Cord 2008, 46, 74-77

Streszczenie

Cel pracy

Celem pracy była ocena odległych wyników leczenia dyssynergizmu wypieracz-zwieracz (DSD) przy tymczasowym użyciu stentu cewkowego.

Materiał i metodyka

Między lutym 1994 a czerwcem 2003 r. stu czterdziestu siedmiu mężczyzn w średnim wieku 41,3 roku ($\pm 14,3$) z dyssynergizmem wypieracz-zwieracz leczono przy użyciu stentu zakładanego czasowo w miejscu zwieracza zewnętrznego cewki moczowej. Przyczyną dysfunkcji neurogennej była tetraplegia w 85 przypadkach, stwardnienie rozsiane w 24 i paraplegia w 21 przypadkach. W 130 przypadkach użyto stentu wewnętrznego typu Nissekorn firmy Bard, a w 17 – stentu typu Diabolo firmy Pogres. Pacjenci albo odmówili okresowego, przerywanego samocewnikowania albo nie byli w stanie wykonywać tej czynności. W każdym przypadku DSD wykazano badaniem urodynamicznym.

Wyniki

Średni czas utrzymywania stentu wyniósł 10,15 ($\pm 16,07$) miesięcy. Po tymczasowym szynowaniu cewki dziewięćdziesięciu dwóch pacjentów leczono stentem założonym na stałe (stent typu Ultraflex, Boston, Scientifics), siedmiu chorych rozpoczęło samocewnikowanie, dwunastu pacjentom ponownie założono stent tymczasowy, trzem pacjentom wykonano cystektomię z nieszczelnym odprowadzeniem moczu, u dwóch przeprowadzono przezcewkową sfinkterotomię, u jednego przezcewkowe nacięcie szyi, u jednego neuromodulację i u jednego założono na stałe przetokę nadłonową. Piętnastu pacjentów nie zgłosiło się do kontroli. Dwóch zmarło, ale nie z powodu DSD.

Wnioski

Po leczeniu DSD za pomocą tymczasowego stentu cewkowego 70,7% pacjentów kwalifikowało się do założenia stentu na stałe. Okres ten pozwala na wyselekcjonowanie pacjentów, u których jest małe prawdopodobieństwo odniesienia spodziewanych korzyści po założeniu stałego szynowania zwieracza cewki moczowej.

Komentarz

Opróżnianie pęcherza wymaga wzrostu aktywności wypieracza przy jednoczesnej redukcji oporu podpęcherzowego. Nadrzędna koordynacja między wypieraczem a zwieraczem zewnętrznym odbywa się na poziomie mostu w jądrze sinawym *formatio reticularis*. Ośrodek mostowy z kolei jest pod kontrolą ośrodków korowych zlokalizowanych w *gyrus frontalis medialis* i przedniej części *gyrus cingulatus*. Brak tej koordynacji określany jest mianem dyssynergizmu wypieracz-zwieracz. Stan ten charakteryzuje się niekontrolowanym skurczem wypieracza z jednocześnie zwiększoną aktywnością zwieracza zewnętrznego cewki moczowej. Jest następstwem ponadkrzyżowego uszkodzenia rdzenia kręgowego na tle urazowym, zapalnym, nowotworowym, naczyniowym lub wady wrodzonej ośrodkowego układu nerwowego. Stanowi przeszkodę podpęcherzową o charakterze czynnościowym, z wysokimi ciśnieniami śródpęcherzowymi, zagrażającymi górnym drogom moczowym. DLPP u takich chorych zwykle znacznie przekracza wartość 45 cmH₂O. Dyssynergizm wypieracz-zwieracz zewnętrzny czasami towarzyszy dyssynergizm wypieracz-zwieracz wewnętrzny. Takie powikłania, jak odpływ pechърzowo-nerkowy, wodonercze, najczęściej prowadzą do przewlekłej niewydolności nerek.

Celem leczenia pacjentów z DSD jest redukcja ciśnienia śródpęcherzowego do poziomu niezagrażającego górnym drogom moczowym oraz zapewnienie efektywnego drenażu pęcherza za pomocą CIC. Zabezpieczamy w ten sposób nerki, jednocześnie zapobiegamy moczeniu się pacjenta, dzięki czemu „pacjent jest bezpieczny i suchy”. Zmniejszając opór podpęcherzowy uzyskujemy efekt „pacjent bezpieczny, ale mokry”. U chorych z uszkodzeniami rdzenia kręgowego w odcinku powyżej rdzeniowego ośrodka współczulnego (Th12-L2) dodatkowym ryzykiem, nawet zagrażającym życiu, są incydenty dysrefleksji autonomicznej z kryzysami nadciśnieniowymi.

Przezcewkowa sfinkterotomia, jako leczenie z wyboru w dysfunkcji neurogennej z DSD, jest stosowana od ponad trzydziestu lat. Jednakże ze względu na dość częste powikłania, jak zaburzenia erekcji (2,8-64%), krwawienia (5-23%), konieczność reoperacji (12-26%), zaczęto poszukiwać metod alternatywnych [1]. Perlash do nacięcia zwieracza wprowadził laser neodymowy, redukując towarzyszące najczęściej zabiegowi krwawienie [2]. Chancellor i wsp. zastosowali balonowe rozszerzanie zwieracza, ale efekt był krótkotrwały. Leki działające centralnie, jak

Baclofen czy Dantralone, okazały się nieskuteczne, a przy tym potencjalnie toksyczne, zwłaszcza na wątrobę.

Alternatywą dla sfinkterotomii operacyjnej było wprowadzenie stentów cewkowych oraz toksyny botulinowej. A jako sfinkterotomii farmakologicznej [3]. Pierwszym stentem użytym w urologii była spiralka Fabiana, zastosowana u pacjentów z nawrotnym zwężeniem cewki moczowej. Shaw i wsp. pierwsi użyli stentów w DSD [4]. W Polsce ten sposób leczenia wprowadził Buczyński [5].

Większość dotychczasowych publikacji dotyczyła stentów zakładanych na stałe, bez wcześniejszego sprawdzenia, czy będą one skuteczne, w tym – czy zapobiegną lub przynajmniej ograniczą liczbę incydentów dysrefleksji autonomicznej. Czasowe zastosowanie stentów przez autorów komentowanej pracy pozwoliło na znamienne ograniczenie wystąpienia takich powikłań DSD, jak: odpływ wsteczny pęcherzowo-nerkowy (u pięciu chorych ze stentem vs szesnastu przed założeniem stentu), zastój w górnych drogach moczowych (3 vs 12) czy dysrefleksja autonomiczna (4 vs 20). Czynność obu nerek pozostawała na niezmiennym poziomie. Użytkano znamiennej poprawę w stopniu opróżniania pęcherza moczowego.

Dwunastoletnie doświadczenia w użyciu wall stenta w przypadkach DSD przedstawili w 2003 roku Hamid i wsp. [6].

W odróżnieniu od UroLume usunięcie stentu Memokat jest łatwe. Mehta i Tophil z ośrodka The Princess Royal Spinal Injuries Unit w Sheffield (Anglia) zaprezentowali dziesięcioletnie doświadczenie stosowania stentów u dwudziestu dziewięciu chorych z dysfunkcją neurogeną i z DWZ, w tym u siedemnastu z tetraplegią i dwunastu z paraplegią, w wieku od 29 do 77 lat, którym założono 33 stenty w postaci sprężynki zbudowanej ze stopu termoczułego z niklu i tytanu (NiTiInol), typu Memokath®. Stent tego typu rozciąga się w temperaturze 50°C, a kurczy się w temperaturze 5-10°. Średni czas utrzymywania stentu (bez wystąpienia powikłań), a więc bez konieczności jego wymiany, wyniósł 21 miesięcy. Powikłania w postaci przemieszczenia występowały nie wcześniej niż po 12 miesiącach. Autorzy sugerują, że taki stent można zakładać u tych pacjentów, u których sfinkterotomia była nieskuteczna oraz kiedy w planie rozważa się rozważa się zabiegi rekonstrukcyjne [7].

Gajewski i wsp. przedstawili technikę usuwania UroLume, pozwalającą na uniknięcie uszkodzenia cewki moczowej. Autorzy uważają, że usunięcie stentu nie jest obciążone większym ryzykiem. Tylko u 2/44 wystąpiło krwawienie i uszkodzenie cewki, pozostające bez następstw [8]. Statystyki podawane przez innych autorów nie są tak korzystne.

W przypadku współistnienia z DSD dyssynergizmu wypięrcz-szyja należy dokonać dodatkowo nacięcia szyi (TUNI), o ile leczenie farmakologiczne alfa blokerami jest nieskuteczne. Buczyński zaproponował przedłużoną sfinkterotomię, prowadząc cięcie od szyi do zwieracza [5].

Wyniki uzyskane przez autorów komentowanej pracy dowodzą, że u pacjentów z DSD użycie stentu cewkowego na okres próbny pozwala na dokonanie właściwego wyboru chorych kwalifikujących się do założenia stentu na stałe. Zaletami zaprezentowanych przez nich stentów są: duża skuteczność, prosty sposób zakładania i usuwania w razie przemieszczenia się stentu poza obszar zastosowania.

Piśmiennictwo / References

1. Lokhart JL: *Indication and problems with external urethral sphincterectomy*. Probl Urology 1989, 3, 44-50.
2. Perkash L: *Laser sphincterotomy and ablation of the prostate using a sapphire chisel contact tip firing NdYAG laser*. J Urol 1994, 52, 2020-2025.
3. Sahai A, Khan M, Fowler CJ, Dasgupta P: *Botulinum toxin for treatment of lower urinary tract symptoms: a review*. Neurourol Urodyn 2005, 24, 2-12.
4. Shaw P, Milroy E, Timoney A et al: *Permanent external; straited sphincter stents in patients with spinal injuries*. Br J Urol 1990, 66, 297-302.
5. Buczyński AZ: *Odległe wyniki leczenia przeszkody podpęcherzowej metodą implantacji siatkowych protez UroLume*. Urol Pol 2002, 3, 71-74.
6. Hamid R, Arya M, Patel HR, Shah PJ: *The mesh wall stent in the treatment of DSD in men with spinal cord injury: a 12 years follow up*. BJU Int 2003, 91, 51-53.
7. Mehta SS, Tophil PR: *Memokath stents for treatment of detrusor sphincter dyssynergia (DSD) in men with spinal cord injury: 10 years experience*. Spinal Cord 2006, 44, 1-6.
8. Gajewski JB, Chancellor MB, Ackman CF: *Removal of UroLume endoprosthesis: experience of the North American Study Group for detrusor-sphincter dyssynergia application*. J Urol 2000, 163, 773-776.

Adres do korespondencji / Correspondence

prof. dr hab. Andrzej Prajsner
Oddział Kliniczny Urologii ŚUM
Plac Medyków 1
41-200 Sosnowiec
aprajsner@dotcom-sc.com.pl

ASAP (atypical small acinar proliferation) – jak powinniśmy postępować po uzyskaniu takiego wyniku badania histopatologicznego bioptatu prostaty? (Omówienie artykułu „Prostate cancer detection in men with an initial diagnosis of atypical small acinar proliferation”)

P.A. Mancuso, Ch. Chabert, P. Chin

BJU International 2007, 99 (1), 49-52

Podstawą rozpoznania raka gruczołu krokowego jest stwierdzenie charakterystycznych cech histopatologicznych w tkankach prostaty. Niestety, czasami obraz mikroskopowy bywa niejednoznaczny i obecność „podejrzanych” ognisk nie usprawiedliwia rozpoznania raka gruczołu krokowego oraz wdrożenia odpowiedniego dla tego schorzenia leczenia (zabiegowego, hormonoterapii, RTG-terapii). W 1993 D.G. Bostwick i wsp. opisali występowanie w bioptacie uzyskanym z gruczołu krokowego pojedynczych, nietypowych ognisk budzących istotne podejrzenie raka prostaty, ale których cechy histopatologiczne nie pozwalały na jednoznaczne rozpoznanie choroby [1,2].

Budzące wątpliwości preparaty zawierające ogniska nietypowej proliferacji nabłonka cewek gruczołowych Bostwick przedstawił siedmiu histopatologom z trzech krajów. Na podstawie przedstawionego obrazu nie potrafili oni ocenić, czy są to obszary atypowego rozrostu gruczołowego czy też ogniska raka. Dlatego zmiany te określono jako „małe ogniska nietypowej proliferacji w obrębie gruczołów pęcherzykowych o niepewnym znaczeniu” („Atypical small acinar proliferation of uncertain significance” – ASAP lub „ASAP suspicious for, but not diagnostic of, adenocarcinoma”).

Nie istnieją jednoznacznie sformułowane kryteria oceny ognisk ASAP. Można przyjąć, że rozpoznanie tego typu jest wynikiem braku pewności patomorfologa oraz obarczone jest dużą dozą subiektywizmu. Wyrazem tego są istotne rozbieżności w ocenie ognisk ASAP tych samych preparatów dokonywane przez różnych patologów [3]. Do zakwalifikowania zmian mikroskopowych jako ASAP skłaniają pewne cechy: nieliczne małe ogniska, hyperplasia komórek podstawnych nabłonka gruczołowego, ale brak naciekania i figur podziałów oraz niski odsetek komórek z powiększonymi jądrami i jąderkami [4,5]. Częstość występowania ASAP w obrębie prostaty oceniana jest na 1,5-9% biopsji [6].

Ze strony czysto klinicznej brak ustalonych, jednoznacznych schematów postępowania u pacjentów z rozpoznaniem ASAP. Upraszczając, można pokusić się o stwierdzenie, że w tym przypadku mamy do czynienia z sytuacją, gdy „intuicyjne” rozpoznanie histopatologa wymusza „intuicyjne” postępowanie klinicysty [7]. Ponieważ ASAP opisuje wysoce „podejrzane” ogniska w gruczole krokowym, to logicznym jest poddanie chorego szczególnie bacznej uwadze i ścisłej kontroli urologicznej. Rozpoznanie takie nie usprawiedliwia wdrożenia leczenia raka prostaty.

Zagadnieniu temu poświęcona została praca autorstwa Pascala Mancuso i wsp. pt. „Prostate cancer detection in men with an initial diagnosis of atypical small acinar proliferation” zamieszczona w BJU International w styczniu 2007 r. [8]. Autorzy omawianego artykułu analizowali ryzyko wystąpienia raka prostaty u mężczyzn, u których w materiale biopsyjnym rozpoznano ogniska nietypowej proliferacji gruczołowej. Dane uzyskano na podstawie analizy 1632 biopsji. Z tej grupy autorzy wybrali 61 preparatów (bioptatów) w których stwierdzono nieprawidłowe ogniska określone jako „atypical small acinar proliferation”. Preparaty te poddano ponownej ocenie mikroskopowej oraz zebrano dane kliniczne dotyczące odpowiednich pacjentów. Ponieważ analizowano preparaty uzyskane w ciągu dziesięciu lat, zgromadzono dokładne dane kliniczne o trzydziestu jeden pacjentach (1,9% całej analizowanej grupy), które dostarczyły retrospektywnych informacji dotyczących wieku chorych, oceny badania per rectum, wyjściowego poziomu PSA, ekspresji cytokeratyny 34BE12 w bioptacie, liczby, czasu i wyniku kolejnych biopsji oraz oceny bioptatu w skali Gleasona. Średni wiek trzydziestu jeden badanych pacjentów wyniósł 65 lat, wyjściowy poziom PSA 7,6 ng/ml. U dwudziestu ośmiu pacjentów (90%) badaniem *per rectum* nie stwierdzono odchyłań od stanu prawidłowego. Chorym wykonywano biopsje wielordzeniowe: u dwudziestu ośmiu pacjentów pobrano dziesięć rdzeni, u dwóch pobrano sześć rdzeni i u jednego pobrano dwadzieścia rdzeni.

W okresie obserwacji spośród wyżej omawianej grupy trzydziestu jeden pacjentów ponowne biopsje wykonano u dwudziestu dwóch badanych, w jednym przypadku wykonano TURP. Pozostałych osiem osób nie wyraziło zgody na ponowne biopsje prostaty i zostało poddanych obserwacji z regularną oceną poziomu PSA. U jednej osoby z tej grupy w późniejszym okresie rozpoznano raka gruczołu krokowego. Dwudziestu dwóch pacjentów, średnio po upływie ośmiu miesięcy, miało wykonaną powtórzną biopsję prostaty. Od dwunastu osób (55%) pobrano dwadzieścia rdzeni, a od pozostałych dziesięciu (46%) – po dziesięć rdzeni.

Na podstawie ponownej biopsji u trzynastu mężczyzn (59%) rozpoznano raka gruczołu krokowego z oceną w skali Gleasona średnio 3+4, a w pięciu przypadkach (23%) ponownie stwierdzono ASAP. W grupie mężczyzn u których rozpoznano raka

prostaty, od sześciu osób pobrano dziesięć rdzeni a od siedmiu – dwadzieścia rdzeni. Pięciu chorym z ponownym rozpoznaniem ASAP wykonano kolejną, trzecią biopsję po upływie średnio czternastu miesięcy. Pobierano po dwadzieścia rdzeni. *Adenocarcinoma* prostaty rozpoznano w dwóch przypadkach (Gleason 4+3 i 3+3) oraz ponownie ASAP w jednym przypadku. Czterech mężczyzn, u których druga biopsja wykazała jedynie zmiany łagodne, miało wykonaną – średnio po upływie 19,3 miesiąca – trzecią biopsję. W jednym przypadku stwierdzono raka prostaty (Gleason 3+4), w jednym ASAP, a w dwóch przypadkach – BPH.

Ostatecznie raka gruczołu krokowego rozpoznano u siedemnastu spośród dwudziestu dwóch pacjentów (55% chorych). Średnia ocena w skali Gleasona wyniosła 3+4. U 73% pacjentów poddanych ponownej biopsji z powodu wcześniejszego rozpoznania ASAP ostatecznie stwierdzono raka prostaty, z czego 82% miało ocenę w skali Gleasona 3+4=7.

Autorzy nie stwierdzili statystycznie znamiennej zależności między długością okresu czasu rozdzielającego powtórne biopsje a ich wynikiem. Ze względu na wysokie ryzyko rozwoju lub współistnienia raka gruczołu krokowego mężczyźni z rozpoznaniem ASAP powinni być poddani szczególnie wnikliwej kontroli. O wielkości tego ryzyka świadczą dane podane przez Brausiego i wsp. [9]. Zespół ten poddał radykalnej prostatektomii dwudziestu pięciu chorych z rozpoznaniem ASAP w pierwszej biopsji. We wszystkich przypadkach pooperacyjne badanie histopatologiczne wykazało raka gruczołu krokowego. Zdaniem autorów prezentowanej pracy postępowanie takie należy uznać za wysoce kontrowersyjne. Mancuso i wsp. sugerują, że pacjenci ze wstępnym rozpoznaniem ASAP po około trzech miesiącach wymagają ponownej, wielordzeniowej biopsji. W wypadku kolejnego wątpliwego wyniku badania histopatologicznego biopsje prostaty powinny być dalej powtarzane.

Piśmiennictwo / References

1. Bostwick DG, Srigley J, Grignon D et al: *Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate: morphologic criteria for its distinction from well-differentiated carcinoma*. Hum Pathol 1993; 24(8):819-832
2. Oluwole F, Wang S, Mariappan R: *Practice Patterns of Clinicians Following Isolated Diagnoses of Atypical Small Acinar Proliferation on Prostate Biopsy Specimens*. Arch Pathol and Lab Med 2004, 5, 557-560.
3. Iczkowski KA, Bassler TJ, Schwob VS et al: *Diagnosis of "suspicious for malignancy" in prostate biopsies: predictive value for cancer*. Urology 1998, 51, 749-758.
4. Iczkowski KA, Bostwick DG: *Criteria for biopsy diagnosis of minimal volume prostatic adenocarcinoma: analytic comparison with nondiagnostic but suspicious atypical small acinar proliferation*. Arch Pathol Lab Med 2000, 124, 98-107.
5. Epstein JI: *How should atypical prostate needle biopsies be reported? Controversies regarding the term ASAP*. Hum Pathol 1999, 30, 1401-1402.
6. Reyes AO, Humphrey PA: *Diagnostic effect of complete histologic sampling of prostate needle biopsy specimens*. Am J Clin Pathol 1998, 109, 416-422.
7. Murphy WM: *ASAP is a bad idea. Atypical small acinar proliferation*. Hum Pathol 1999, 30, 601.
8. Mancuso PA, Chabert Ch, Chin P et al: *Prostate cancer detection in men with an initial diagnosis of atypical small acinar proliferation*. BJU International 2007, 99 (1), 49-52.
9. Brausi M, Castagnetti G, Dotti A et al: *Immediate radical prostatectomy in patients with atypical small acinar proliferation. Over treatment?* J Urol 2004, 172, 906-909.

Adres do korespondencji / Correspondence

dr n. med. Stanisław Wroński
Oddział Urologii Szpitala Wojewódzkiego im. dr. J. Bizuela
ul. Ujejskiego 75
85-168 Bydgoszcz
wrona@ozzl.org.pl

| | |
|--|----------|
| atypowy rozrost drobnorzakowy (ASAP) | 220 |
| ▶ nowotworowy rozrost śród nabłonkowy (PIN) ▶ stany przednowotworowe raka stercza | |
| badanie urodynamiczne | 190, 183 |
| ▶ ciśnienie wyciekania ▶ pomiar ciśnienia cewkowego ▶ testy neurofizjologiczne ▶ uroflowmetria ▶ cystometria ▶ badanie ciśnieniowo-przepływowe | |
| BPH | 240 |
| ▶ cewnik utrzymywany na stałe ▶ oporność na antybiotyki | |
| cewka moczowa | 236 |
| ▶ zwężenie cewki ▶ uretotomia ▶ kalibracja | |
| drogi moczowe | 196 |
| ▶ kamica układu moczowego ▶ pierwotna nadczynność przytarczyc | |
| estradiol | 226 |
| ▶ aromataza ▶ spermatogeneza ▶ mózg ▶ kości ▶ mężczyźni | |
| moszna | 254 |
| ▶ naczynek jamisty ▶ nietypowa operacja | |
| nerka | 206, 216 |
| ▶ guz nerki pT1 ▶ NSS ▶ wyniki ▶ progresja po 6 latach ▶ guz Wilmsa ▶ dorośli ▶ leczenie ▶ SIOP ▶ NWTS | |
| pęcherz moczowy | 249 |
| ▶ uraz pęcherza moczowego ▶ ciało obce | |
| przetrwale struktury mullerowskie | 251 |
| ▶ zaburzenia różnicowania płci ▶ wnętrstwo | |
| rak nerkowokomórkowy | 212 |
| ▶ RCC ▶ krążące kompleksy immunologiczne ▶ immunologia RCC ▶ nietypowe białka nowotworowe | |
| stercz | 202 |
| ▶ rak stercza ▶ chemoprewencja ▶ finasteryd ▶ badanie PCPT | |
| układ moczowy | 246 |
| ▶ kamica układu moczowego ▶ pierwotna nadczynność przytarczyc | |
| żylaki powrózka nasiennego | 232 |
| ▶ młodociani ▶ operacja laparoskopowa ▶ wodniak pooperacyjny ▶ fenestracja otoczek jądra | |

| | |
|---|----------|
| urodynamic study | 183, 190 |
| ▶ urflowmetry ▶ cystometry ▶ pressure-flow study | |
| ▶ leak point pressure ▶ urethral pressure measurement | |
| ▶ neurophysiological tests | |
| urinary tract | 196 |
| ▶ urolithiasis ▶ primary hiperparathyroidism | |
| prostate | 202 |
| ▶ prostate cancer ▶ chemoprevention ▶ finasteride ▶ PCPT study | |
| kidney | 206 |
| ▶ tumor renis pT1 ▶ NSS ▶ results ▶ progression after 6 years | |
| renal cell carcinoma | 212 |
| ▶ RCC ▶ circulating immune complexes ▶ RCC immunology | |
| ▶ cancer-derived atypical proteins | |
| kidney | 216 |
| ▶ Wilms' tumour ▶ adults ▶ treatment ▶ SIOP ▶ NWTs | |
| atypical small acinar proliferation (ASAP) | 220 |
| ▶ Prostatic Intraepithelial Neoplasia (PIN) ▶ precancerous lesions of prostate cancer | |
| estradiol | 226 |
| ▶ aromatase ▶ spermatogenesis ▶ brain ▶ bones ▶ men | |
| varicocele | 232 |
| ▶ adolescents ▶ laparoscopy ▶ reactive hydrocele | |
| ▶ tunica vaginalis fenestration | |
| urethra | 236 |
| ▶ urethral stricture ▶ urethrotomy ▶ calibration | |
| benign prostatic hyperplasia (BPH) | 240 |
| ▶ indwelling urinary catheter ▶ antibiotic resistance | |
| urinary tract | 246 |
| ▶ urolithiasis ▶ primary hiperparathyroidism | |
| urinary bladder | 249 |
| ▶ bladder injury ▶ foreign body | |
| persistent müllerian duct | 251 |
| ▶ disorders of sex development ▶ cryptorchidism | |
| scrotum | 254 |
| ▶ cavernous angioma ▶ atypical operation | |

A

Przemysław Adamczyk 220
 Anna Adamska 240
 Wojciech Apoznański 236

B

Grażyna Bednarek-Tupikowska 196, 246
 Monika Bonczyk 216
 Andrzej Borkowski 240
 Ewa Bres-Niewada 240
 Piotr Bryniarski 206
 Barbara Bucyk 246
 Romuald Butkiewicz 220

D

Janusz Dembowski 216, 246
 P. Denys 257
 Jan Domaniewski 212
 Bartosz Dybowski 240

F

Agnieszka Florczak 246
 Mieczysław Fryczkowski 206

G

Ryszard Gołda 212

J

Zbigniew Jabłonowski 202
 Wojciech Jaworski 236
 Wojciech Józwicki 212, 220

K

Barbara Kalina-Faska 251
 Jerzy Karwacki 246
 Anna Kołodziej 216
 Tomasz Koszutski 251
 Marek Krakós 232
 Grzegorz Kudela 251
 Krzysztof Kula 226
 Elżbieta Kuleta-Bosak 251
 Andrzej Kupilas 206
 Adam Kwinta 254

M

Dominika Makota 216
 Bartosz Mańkiewicz 216
 Mirosław Mikosiński 251
 Mieczysław Miodek 232
 Tomasz Mrowiecki 254

N

Jerzy Niedzielski 232
 Joanna Nussbeutel 220

P

Andrzej Paradysz 206
 Marcin Polok 236
 Andrzej Prajsner 183, 190, 249
 Grzegorz Przybylski 212

R

Roman Rachtan 254

S

Krystyna Sawicz-Birkowska 216
 Zdzisław Skok 220
 Jolanta Słowikowska-Hilczer 226
 Anna Sonczyk 240
 Wojciech Szewczyk 249
 Tomasz Szydełko 216

T

Krzysztof Tupikowski 196, 246

U

Wojciech Utrata 251

W

Renata Walczak-Jędrzejowska 226
 Zbigniew Wolski 212, 220
 Michał Wróbel 216
 Małgorzata Wyszomirska 212

Z

Łukasz Zapata 240
 Romuald Zdrojowy 196, 216, 246

„Urologia Polska” (The Polish Journal of Urology) jest oficjalnym, recenzowanym kwartalnikiem naukowym Polskiego Towarzystwa Urologicznego. Czasopismo jest forum umożliwiającym przedstawienie wyników oryginalnych badań klinicznych i doświadczalnych w dziedzinie urologii i jej podspecjalności oraz poglądów urologów polskich i zagranicznych.

Zgłoszenie pracy do druku w „Urologii Polskiej” jest jednoznaczne z wyrażeniem przez Autora (Autorów) zgody na jej publikację oraz przekazaniem przez nich prawa własności pracy Biuru Wydawniczemu PTU. Prace zakwalifikowane do druku stają się wyłączną własnością Biura Wydawniczego PTU i nie można ich publikować w całości lub w części w innych czasopismach lub mediach cyfrowych bez pisemnej zgody Biura.

1. „Urologia Polska” przyjmuje do druku:

- oryginalne prace kliniczne i doświadczalne
- krótkie doniesienia kliniczne
- prace poglądowe
- komentarze i listy do redakcji.

Prace poglądowe i oryginalne mogą być napisane w języku polskim lub angielskim.

2. Prace wraz z podpisanymi tabelami, rycinami i piśmiennictwem należy przysłać pocztą elektroniczną (tekst w formacie programu Word, ryciny w formacie JPEG lub TIFF, najlepiej z rozdzielczością powyżej 200 dpi) na adres: augustyn@ptu.net.pl.

3. Maksymalna objętość prac (nie licząc: streszczeń, tabel, rycin, zdjęć, piśmiennictwa):

- oryginalnych prac klinicznych i doświadczalnych – do 3000 słów i do 30 pozycji piśmiennictwa
- krótkich doniesień klinicznych – do 1500 słów i do 10 pozycji piśmiennictwa
- listów do redakcji, komentarzy – do 1000 słów
- prac poglądowych – do 4000 słów i do 50 pozycji piśmiennictwa.

4. Deklaracja bioetyczności badań i sprzeczności interesów

Autorzy oryginalnych prac wysłanych do druku powinni posiadać zgodę miejscowej komisji etyki do przeprowadzania badań, którym są poddani ludzie lub zwierzęta zgodnie z postanowieniami Konferencji w Helsinkach. Autorzy są również zobowiązani podać ich finansowe powiązania włącznie z potencjalnie istniejącą sprzecznością interesów. Jeżeli zobowiązania powyższe nie są zadeklarowane, Redakcja zamieści informację: „sprzeczność interesów nie została zadeklarowana”.

5. Zasady konstrukcji pracy:

- pierwsza strona.

Tytuł, imiona (w pełnym brzmieniu) i nazwiska Autorów, nazwa instytucji – kliniki, oddziału lub zakładu, w której (w których) praca powstała oraz nazwiska kierownika (kierowników) tej (tych) instytucji. Autor/Autorzy zamieszczają propozycję kategorii druku pracy (kliniczna, poglądowa itp.).

- słowa kluczowe.

3-6 słów kluczowych w języku polskim i angielskim umieszczonych na pierwszej stronie.

- streszczenie pracy.

Streszczenie dla prac poglądowych i oryginalnych – o objętości od 200 do 250 słów powinno być sformułowane w języku polskim i angielskim. Musi się składać z: wstępu i celu pracy, materiału i metody, wyników i podsumowania dla krótkich doniesień klinicznych – streszczenie od 50 do 100 słów, zawierające istotne elementy pracy.

- tekst pracy.

Dla oryginalnych prac klinicznych i doświadczalnych musi być podzielony na: wprowadzenie, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski lub podsumowanie.

- podziękowania wg uznania Autorów.

Dla instytucji, kolegów, informacje o grantach finansowych i innych powiązaniach ekonomicznych z firmami farmaceutycznymi lub instytucjami.

- piśmiennictwo.

Spis piśmiennictwa cytowany w tekście pracy według systemu Vancouver, przygotowany na oddzielnej stronie. Zawiera kolejne pozycje, na które Autor powołuje się w tekście. Muszą być numerowane cyframi arabskimi i uszeregowane w kolejności ich cytowania w pracy, zawarte w nawiasach. Redakcja zaleca wyczerpujące uwzględnianie w piśmiennictwie doniesień polskich autorów. Cy-

towane są nazwiska wszystkich autorów, jeśli ich liczba nie przekracza sześciu lub jest mniejsza; kiedy w pracy jest siedmiu lub więcej autorów, cytowane są tylko pierwsze trzy nazwiska z zakończeniem i inni. Nazwy skrótów tytułów czasopism należy podać zgodnie z jego brzmieniem w Index Medicus (patrz również: International Committee of Medical Journal Editors: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med 1997; 336: 309-315).

Przykłady:

a. prace wydrukowane w czasopismach:

- Casella R, Bubendorf L, Sauter G, Moch H, Michatsch MJ, Gasser TC: Focal neuroendocrine differentiation lacks prognostic significance in prostate core needle biopsies. J Urol 1998; 160: 406-410.
- Różański W, Sypniewski S, Górkiewicz Z, Miękoś E, Paryjczak T: Badanie białka zawartego w macierzy organicznej kamieni moczowych. Urol Pol 1999; 52: 393-402.

b. rozdziały w książkach:

- Parren PWHI, Burton DR: Antibodies against HIV-1 from phage display libraries: Mapping of an immune response and progress towards antiviral immunotherapy; in Capra JD (ed): Antibody Engineering. Chem Immunol. Basel, Karger, 1997, vol 65, pp 18-56.
- Kokot F: Fizjologia nerek; w Zieliński J, Leńko J (red): Urologia, Warszawa, PZWL, 1992, t 1, str 9-20.
- tabele i ryciny.

Tabele numerowane cyframi arabskimi w kolejności umieszczenia w tekście, na osobnych plikach (jedna tabela na jednej stronie – z opisem tabeli). Ryciny i ilustracje numerowane również cyframi arabskimi według kolejności cytowania i umieszczenia w tekście pracy. Opisy rycin czy zdjęć należy umieścić w osobnym pliku. Wszelkie podpisy i nagłówki należy podawać w wersji polskiej i angielskiej. Istnieje możliwość wydrukowania ilustracji kolorowych po pokryciu części kosztów przez Autora.

Do każdej pracy należy dołączyć oświadczenie:

Oświadczamy, że praca pt.:... nie była dotąd publikowana ani też nie została złożona do druku w innym czasopiśmie. Adres Autora (pocztowy i poczty elektronicznej) i numer telefonu.

6. Prace habilitacyjne i doktorskie mogą być opublikowane także w postaci suplementu. Część kosztu druku pokrywa Autor.

7. W przypadku, gdy Autor zamieszcza w swojej pracy ryciny i tabele pochodzące z innych publikacji, ma obowiązek uzyskania pisemnej zgody na ich przedruk w „Urologii Polskiej”.

8. Prace publikowane lub złożone wcześniej do publikacji w czasopiśmie zagranicznym, mogą być zgłoszone do druku w „Urologii Polskiej”, jednak pod warunkiem uzyskania przez Autora zgody wyrażonej pisemnie przez wydawcę czasopisma, w którym tekst został złożony.

9. Zgłoszenie pracy do druku w „Urologii Polskiej” jest jednoznaczne z przekazaniem przez Autora (Autorów) prawa własności do tej pracy Biuru Wydawniczemu PTU. Prace zakwalifikowane do publikacji stają się wyłączną własnością Biura Wydawniczego PTU. Nie można ich publikować w całości lub w części w innych czasopismach (lub mediach cyfrowych) bez pisemnej zgody Biura.

10. Uwagi redakcji:

- Prace oceniane są przez dwóch Recenzentów, którzy otrzymują prace anonimowe (bez nazwisk Autorów i ośrodków). Redakcja zapoznaje Autora z uwagami recenzentów. Nazwiska recenzentów nie są ujawniane Autorom. W przypadku jednej recenzji nieakceptującej pracy do druku, Redakcja może powołać do oceny pracy trzeciego Recenzenta, którego opinia będzie wiążąca dla Redakcji.
- Opinie recenzentów przekazywane są Autorowi natychmiast po ich otrzymaniu przez Biuro Wydawnicze. Po otrzymaniu dwóch recenzji Autor poprawia pracę w uzgodnionym terminie. Jeśli Autor nie zgadza się z uwagami recenzentów, powinien sformułować swoje zastrzeżenia na piśmie, które mogą być wydrukowane w formie komentarza do recenzji.
- Autor autoryzuje tekst artykułu po jego zredagowaniu oraz po złamaniu numeru „Urologii Polskiej”.

Po złamaniu numeru wprowadzenie istotnych zmian możliwe jest jedynie na koszt Autora.

The Polish Journal of Urology (Urologia Polska) is the official, quarterly review of the Polish Association of Urology (Polskie Towarzystwo Urologiczne – PTU). The Journal provides a forum for the presentation of original clinical, experimental and other research studies in the field of urology, as well as opinions and commentaries by Polish and foreign urologists.

Authors submitting a paper or other material for publication in The Polish Journal of Urology are deemed to warrant the originality and proprietorship of the material, and to express consent to its publication. Copyright in papers or other material submitted and qualified for publication becomes the sole property of the PTU Editorial Office and may not be published in whole or part in other journals or digital media without obtaining the prior written consent of PTU, which will not be unreasonably withheld.

1. The Polish Journal of Urology considers the following texts for publication (written in Polish or English only):

- original clinical and experimental studies
- short rapid clinical communications and case reports
- review papers
- comments and letters to the Editor

The manuscripts should be sent by electronic mail to the address of the Editorial Office: augustyn@ptu.net.pl

Where it is impossible to transmit material by Internet, it can be sent by mail on a CD formatted in Microsoft Word and containing the complete text of the paper, tables, figures, with legends to tables and figures, as well as references to the address of the Editorial Office:

Biurowydawnicze Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTU)
ul. Łowicka 19, 02-574 Warszawa, Poland
tel.: (+48) 22 – 8456917, fax.: (+48) 22 – 8456910

2. The maximum size of papers (excluding abstracts, tables, figures, photographs and references) are:

- original clinical and experimental studies should not exceed 3000 words and 30 references
- short clinical communications (case reports), should not exceed 1500 words and 10 references
- comments and letters to the Editor should not exceed 1000 words
- review papers – 4000 words and 50 references

3. Ethical and conflict of interests statement

Authors of all original papers are expected to produce a permission from the local Ethics Committee to perform research work which involves people and/or animals according to the resolution from Helsinki Conference. They are also obliged to declare their financial links including potential conflict of interests. If the interests are not declared, the Editor will publish: „Conflict of interests is not declared.”

4. Manuscript structure:

Manuscripts should follow the style of the Vancouver agreement detailed in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals as presented in JAMA 1997; 277: 927-34 [www.acponline.org/journals/annals/01jan97/unifreq.htm].

- First page

title, first names (full) and surnames of the Authors, name of the institution (s)?? clinic (s), ward (s), or department (s) in which the study was conducted and the name (s) of head (s) of that/those institution (s). The Author/Authors include the proposal of publication category (clinical study, review, etc). The Editorial Board kindly requests Authors to specify the number of words contained in the main body of the paper.

- Key words according to MeSH

3-6 key words listed on the first page

- Abstract of the paper

for reviews and original study reports – 200 to 250 words. The abstract must consist of the introduction/background and aim of the study, material and methods, results and conclusions. For short clinical communications (case reports) – abstract 100 words maximum, containing all important elements of the paper.

- Full text of the paper for original clinical and experimental studies must be divided into the following parts: introduction, material and methods, results, discussion and conclusions.
- Acknowledgements at the Author's / Authors' discretion: for institutions, colleagues, information about financial grants and other economic relationships with pharmaceutical companies or

institutions

- References

The list of references cited in the text of the paper according to the Vancouver system, contained on a separate sheet. Each reference in the text of the paper should be numbered with Arabic numerals in the order of their appearance in the text, marked in the texts with the numbers in brackets. The names of all Authors should be listed, if their number does not exceed six; for citations having seven or more authors, the names of the first three should be cited, followed by et al. Abbreviated titles of the journals cited should be consistent with their forms in Index Medicus (see also: International Committee of Medical Journal Editors: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med 1997; 336: 309-315).

Examples:

- Papers published in journals:

Casella R, Bubendorf L, Sauter G, Moch H, Michatsch MJ, Gasser TC: Focal neuroendocrine differentiation lacks prognostic significance in prostate core needle biopsies. J Urol 1998; 160: 406-410

- Book chapters:

Richie JP, Steele GS. Neoplasms of the testis. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ eds, Campbell's Urology, 8th edn, Philadelphia: Saunders, 2002; Vol. IV, Chapt 81, pp. 2876-2919

- Tables, figures and illustrations:

Tables should be numbered with Arabic numerals in the order consistent with their appearance in the text, submitted on separate pages with description above the table. Figures and illustrations should also be numbered with Arabic numerals in the order of their appearance in the text. Descriptions of figures or photographs should be submitted listed on a separate sheet. Illustrations can be printed in colour providing that the Author contributes to the additional publication costs.

5. Each paper should be accompanied by the following statement:

I/we hereby declare that the paper: (title) has neither been published elsewhere, nor submitted for print in another journal. Mailing and e-mail address and telephone or fax number of the first Author's institution should be given.

6. In case of publication by the Authors of any material previously published elsewhere, they are responsible for obtaining written consent from the publisher to reprint them in The Polish Journal of Urology.

7. Papers previously published or submitted for print in another journal may be submitted for print in The Polish Journal of Urology, provided that the Author obtains a formal consent in writing from the publisher of the journal concerned.

8. Guidelines of the Editorial Board.

- Only SI system units should be used in the texts. Authors may use commonly accepted abbreviations in the texts of the papers, but the first use of an abbreviation must be preceded by an explanation.
- Papers submitted will be evaluated anonymously by two Reviewers who will not be informed of the identities of the Authors and their affiliations. The Editorial Office will forward the Reviewers' comments to the Authors by electronic mail with a request to return the revised manuscript at their earliest convenience.
- If the Authors disagree with the Reviewers' comments, they should express their objections in writing. The paper will be published together with the Authors' comments and the review.
- The Authors will receive proofs of the paper in Acrobat PDF format, which should be sent back after corrections to the Editorial Office as soon as possible. The corrections should be limited to a minimum. Substantial modifications at this stage will only be possible at the Authors' expense.
- The Authors may order reprints of their paper, which are chargeable reprints of the paper. The order, stating the number of copies required, should be enclosed with the corrected proofs sent back to the Editorial Office.

More detailed guidelines of the Editorial Board available from the Editorial Office.

POLSKA

13. UROSILESIANA

26-28.09.2008 Polanica-Zdrój
urologiawroclaw@poczta.onet.pl

EAU 8th Central European Meeting (CEM)

24-25.10.2008 Warszawa
esu@uroweb.org
www.uroweb.org

EBU Written Examination

22.11.2008 Warszawa
ab@urologia.waw.pl
informacje pod tel: 022 - 815 68 61

EBU In-Service Assessment

14.02.2009
informacje pod tel: 022 - 815 68 61

EBU Oral Examination

6-7.06.2009 Warszawa
informacje pod tel: 022 - 815 68 61

EBU Written Examination

21.11.2008 Warszawa
informacje pod tel: 022 - 815 68 61

ZAGRANICA

6th Meeting of the European Society

of Oncological Urology (ESOU)
16-18.01.2009 Istambuł, Turcja
www.uroweb.org

9th International Congress of Andrology

7-10.03.2009 Barcelona, Hiszpania
www.ica2009.com

24th Annual EAU Congress

17-21.03.2009
www.eaustockholm2009.org

Focal Therapy and Imaging in Prostate & Kidney Cancer

10-13.06.2009 Amsterdam, Holandia
www.focaltherapy.org

3rd International Consultation on Sexual Medicine

20-22.06.2009 Paryż, Francja
consulturo@aol.com

embracing Excellence in Prostate,

Bladder and Kidney Cancer

27-29.11.2009 Barcelona, Hiszpania
emuc-meeting2009@congressconsultants.com

Zastosowanie suplementu diety **Urinal[®]** WALMARK sprzyjającego wyplukiwaniu bakterii *Escherichia coli* z przewodów dróg moczowych.

Urinal WALMARK zawiera sproszkowany koncentrat soku żurawiny wielkoowocowej **NutriCran[®]**, standaryzowany na zawartość proantocyjanidyn, kwasów organicznych (m. in. kwasu chinowego), które korzystnie wpływają na funkcjonowanie dróg moczowych. **NutriCran[®]** jest również bogatym źródłem tanin, bioflawonoidów i innych naturalnych substancji o działaniu silnie antyoksydacyjnym. Żurawina wielkoowocowa (*Vaccinium macrocarpon*) wspomaga usuwanie z przewodu moczowego bakterii *Escherichia coli* będących przyczyną ponad 80% dolegliwości dróg moczowych. Kapsułki **Urinal** WALMARK przeznaczone są dla osób dorosłych i dzieci powyżej 14. roku życia.

Preparat dostępny jest w aptekach i sklepach zielarskich w 2 wielkościach opakowań: 30 i 60 kapsułek w blistrach.

Każda kapsułka zawiera: 200,0 mg *Vaccinium macrocarpon* (sproszkowany koncentrat soku).

Sposób użycia: pierwsze 3-4 dni 2-6 kapsułek dziennie, kontynuacja 1 kapsułka dziennie.

Dlaczego **Urinal[®]** WALMARK?

- ⊙ produkt pochodzenia naturalnego;
- ⊙ zmniejsza przyczepność bakterii *Escherichia coli* do ścian układu moczowego (zawarte w soku żurawinowym polimery epikatechinowe sprawiają, że bakterie nie mogą uczepić się podłoża, zatem nie mogą rozmnożyć się i utworzyć kolonii);
- ⊙ ułatwia wyplukiwanie bakterii z dróg moczowych;
- ⊙ jest bardzo dobrze tolerowany przez organizm;
- ⊙ ta sama, wysoka skuteczność działania bez względu na okres stosowania (długotrwałe stosowanie nie prowadzi do uodpornienia się bakterii);
- ⊙ atutem **Urinal** WALMARK jest bardzo niska zawartość szczywianów.

