

# Brazilian Journal of

# UROLOGY

(Founded in 1971 as Jornal Brasileiro de Urologia)

Official Journal of the Brazilian Society of Urology

Volume 26, number 2, March - April, 2000



**XXVIII Brazilian Congress of Urology**  
September 29 to October 4 / 2001 - Fortaleza - CE

# BRAZILIAN JOURNAL OF UROLOGY

Volume 26, number 2

March - April, 2000

## CONTENTS

- 118 Editorial

### CLINICAL UROLOGY

- 122 Diagnosis and Management of Prostatitis

*Anthony J. Schaeffer*

- 132 Treatment of Metastatic Prostate Cancer

*Judd W. Moul*

- 146 Vasectomy Reversal in the Era of Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI): Indications and Technique

*Emanuel E. Gottenger, Harris M. Nagler*

- 156 Flexible Ureteroscopy for Treatment of Residual Calculi in the Kidney After Extra Corporeal Shockwave Lithotripsy

*Marcelo Maríngolo, Joaquim F. A. Claro, Miguel Srougi*

- 163 Allograft Nephrectomy: Evaluation of 70 cases

*Eduardo Mazzucchi, William Carlos Nahas, Marcos Gianetti Machado, Ioannis Michel Antonopoulos, Luiz Estevam Ianhez, Sami Arap*

- 171 Free to Total PSA Ratio in the Diagnosis of Prostate Cancer

*Nelson Rodrigues Netto Jr, Jean Adonis Ikonomidis, Pedro Luiz Cortado, Maurício Rodrigues Netto, César Nardy Zillo*

- 176 Long-Term Follow-Up of Patients Receiving Intracavernous Injection Therapy

*Adriano Almeida Calado, Ubirajara Barroso Jr, Márcio El Ammar Muller, Miguel Zerati Filho, Rubens Carlos Martucci*

### CASE REPORTS

- 182 Treatment of Renal Cell Carcinoma With Synchronous Solitary Bone Metastasis

*Daibes Rachid Filho, Arnaldo Dubeux, Daibes Rachid*

### SURGICAL TECHNIQUE

- 185 Polypropylene Mesh Inguinal Hernia Repair During Radical Retropubic Prostatectomy

*Christiano Machado, Miguel Srougi*

### PEDIATRIC UROLOGY

- 190 Renal Ultrasonographic Findings Before and After Pyeloplasty

*Ubirajara Barroso Jr, Vivian Alvim Barroso, Adriano Almeida Calado, Miguel Zerati Filho*

- 196 Retrocaval Ureter in Children: a Rare Cause of Antenatal Hydronephrosis

*Marcello Pinheiro, Antonio Macedo Jr, Miguel Srougi*

## **CONTENTS** - continued from previous page

---

### **UROLOGICAL NEUROLOGY**

---

- 199 Submucosal Bladder Neck Injections for Management of Stress Urinary Incontinence**  
*Arnulf Stenzl, Hannes Strasser*
- 208 Pubovaginal Sling with Bovine Pericardium for Treatment of Stress Urinary Incontinence**  
*Rubens Carlos Martucci, Alberto Ambrogini, Adriano Almeida Calado, Marcelo Zerati, Márcio El Ammar Muller*

### **UROLOGICAL SURVEY**

---

- 216 Andrology**  
*Adriano Fregonesi*
- 218 Imaging**  
*Nelson M. G. Caserta*
- 220 Urological Neurology**  
*Maurício Rodrigues Netto*
- 221 Pathology**  
*Athanase Billis*
- 223 Information for Authors**
- 227 Check-list**
- 228 Urological Calendar**

### **DISCLAIMER**

---

The authored articles and editorial comments, opinions, findings, conclusions, or recommendations in the *Brazilian Journal of Urology* are solely those of the individual authors and contributors, and do not necessarily reflect the views of the journal and the *Brazilian Society of Urology*. Also, their publications in the *Brazilian Journal of Urology* does not imply any endorsement. The appearance of the advertisements in the *Brazilian Journal of Urology* is not a warranty, endorsement or approval of the products or services advertised or of their effectiveness, quality or safety.

### **ADVERTÊNCIA**

---

As afirmações e opiniões emitidas nos artigos do *Jornal Brasileiro de Urologia* são de inteira responsabilidade dos autores e colaboradores e não refletem a opinião da *Sociedade Brasileira de Urologia*. A publicação de anúncios comerciais não garante qualquer respaldo quanto à qualidade, atividade, eficácia, segurança ou outros atributos expressos pelos anunciantes. O *Jornal Brasileiro de Urologia* e a *Sociedade Brasileira de Urologia* eximem-se de qualquer responsabilidade por lesões corporais ou à propriedade decorrentes de idéias ou produtos mencionados nos artigos ou nas propagandas comerciais.

# BRAZILIAN JOURNAL OF UROLOGY

## EDITOR'S COMMENT

In this issue of the Brazilian Journal of Urology, our readers will find important contributions from USA, Europe and Brazil.

A thorough presentation and discussion on diagnosis and management of prostatitis is authored by Dr. Anthony Schaeffer (page 122), Chairman of Urology at Northwestern University, Chicago, and the world expert in the field. It is a common syndrome and up to 50% of adult men experience complaints of symptoms of prostatitis at some time in their lives. At moment, prostatitis is divided into acute bacterial prostatitis; chronic bacterial prostatitis; chronic pelvic pain syndrome (CPPS) which is subdivided into inflammatory and noninflammatory CPPS; and asymptomatic prostatitis (prostatodynia). Dr. Schaffer's article presents how to diagnose and manage each of these entities.

An important up to date on treatment of metastatic prostate cancer is presented by Dr. Judd Moul, who is professor of surgery at Uniformed Services University of the Health Sciences and director of the Center for Prostatic Disease, Rockville, MD (page 132). In this article, the current concept of advanced disease is defined. For treatment, the LH-RH agonists, alone or combined with an antiandrogen, is the preferred method of androgen ablation. Combined hormonal therapy may provide modest survival benefit and remains controversial. Intermittent hormonal therapy has great appeal, mainly due to the potentially deleterious effects of long-term therapy. It is now recognized that early androgen ablation has the potential to allow a longer symptom-free interval and a presumably better quality of life.

Dr. Harris Nagler, Professor and Chairman of Urology at Beth Israel Medical Center, New York, is a world recognized expert in infertility and presents his experience in vasectomy reversal, discussing its current indications and technique (page 146). Success after vasectomy reversal depends on several factors including the length of the interval between the vasectomy and the reversal, the experience of the surgeon, and other pre-operative and intra-operative factors. Alternatives surgical techniques for reconstruction, including the use of lasers and fibrin tissue glue, are currently under investigation. In the present era of in vitro fertilization advancements and intracytoplasmic sperm injection, microsurgical vasectomy reversal remains the standard of care for patients who want to re-establish fertility after vasectomy.

The indications and results of submucosal deposition of bulking agents for the treatment of intrinsic stress urinary incontinence both in male and female patients are authored by Drs Stenzl and Strasser from the Department of Urology, University of Innsbruck, Austria, who are recognized as very experts in the technique of injection and in pelvic floor anatomy (page 199). The rationale and clinical results of artificial, heterologous and autologous bulking agents currently used for treatment are analyzed and the technique of transurethral submucosal injection applied by the authors is described. The authors emphasized that perioperative imaging using transrectal or transvaginal ultrasonography is important for the exact placement of the injected material, and is one of the key

## **EDITOR'S COMMENT** - *continued*

factors for a satisfactory result. Depending on several factors discussed, the results of continence and improvement vary from 21-83% and 40-100%, respectively.

Dr. Barroso Jr. et al. from São José do Rio Preto presented their findings on ultrasonographic assessment of the kidney in children before and after pyeloplasty (page 190). They found a progressive decrease in renal dilation in the majority of patients at 24 months follow-up (84.6%); nevertheless, its complete disappearance is rare. Normal parenchymal thickness was prognostic for good outcome after pyeloplasty.

The results of flexible ureteroscopy for treatment of residual calculi in the kidney after ESWL is presented after an important series of 113 procedures by Dr. Maríngolo et al. from Federal University of São Paulo (UNIFESP), page 156. Flexible ureteroscopy allows a smaller period of hospitalization when compared with percutaneous nephrostolithotomy, with similar stone-free rates.

Dr. Mazzucchi et al. from University of São Paulo (USP) analyzed the outcome and complications of allograft nephrectomy after 74 procedures in 70 patients divided into 2 groups: those operated on up to 90 days after transplantation and those operated later (page 163). Allograft nephrectomy performed in the first 90 days after transplantation presented a higher incidence of complications, probably due to poor clinical conditions of patients.

Dr. Netto et al., from Unicamp, SP, studied a total of 75 men, mean age of 63 years, with PSA levels between 4 and 10 ng/ml and normal digital rectal examination (page 171). They found that there was a statistical difference in the detection of prostate cancer using the cut-off of 20% of free to total PSA ratio. The use of a cut-off of 15% of free to total PSA ratio can underscore the incidence of prostate cancer in patients with total PSA level between 4-10 ng/ml.

**Francisco J.B. Sampaio**  
Editor-in-Chief

# BRAZILIAN JOURNAL OF UROLOGY

## COMENTÁRIO DO EDITOR

Neste número do Brazilian Journal of Urology, os leitores irão encontrar importantes contribuições dos EUA, Europa e Brasil.

Uma completa apresentação e discussão sobre o diagnóstico e tratamento da prostatite foi escrita pelo Dr. Anthony Schaeffer (pag. 122) chefe do Departamento de Urologia da Northwestern University, Chicago, e o maior especialista no tema. A prostatite é uma síndrome freqüente e cerca de 50% dos homens adultos sofrem sintomas de prostatite em alguma fase de suas vidas. Atualmente a prostatite é dividida em: prostatite bacteriana aguda; prostatite bacteriana crônica; síndrome da dor pélvica crônica (SDPC) que é subdividida em SDPC inflamatória e não inflamatória; e prostatite assintomática (prostatodinia). O artigo do Dr. Schaeffer apresenta como diagnosticar e tratar cada uma destas entidades.

Uma atualização importante sobre o tratamento do câncer de próstata metastático é apresentada pelo Dr. Judd Moul, que é professor de cirurgia na Uniformed Services University of the Health Sciences e diretor do Center for Prostatic Disease, Rockville, Maryland (pag. 132). Neste artigo, o autor define o conceito atual de doença avançada. Para o tratamento, os análogos do LH-RH, sozinhos ou em combinação com um anti-androgênio, é o método preferido para realizar-se ablação androgênica. A terapia hormonal combinada pode fornecer um benefício modesto na sobrevida e a sua utilização de rotina ainda permanece controversa. A terapia hormonal intermitente possui um grande atrativo, principalmente devido aos potenciais efeitos deletérios da terapia anti-androgênica a longo prazo. Atualmente é reconhecido que a ablação androgênica precoce possui o potencial de permitir um maior intervalo de doença sem sintomas e assim, presumidamente oferecer uma melhor qualidade de vida ao paciente.

O Dr. Harris Nagler do Beth Israel Medical Center, New York, é um expert em infertilidade reconhecido internacionalmente e apresenta a sua experiência em reversão de vasectomia, discutindo suas indicações atuais e a técnica de reversão (pag. 146). O sucesso após a reversão de vasectomia depende de diversos fatores; incluindo o tempo de intervalo entre a vasectomia e a reversão, a experiência do cirurgião, e outros fatores pré e intra operatórios. Técnicas cirúrgicas alternativas para reconstrução, incluindo o uso de laser e de cola de fibrina, estão atualmente sob investigação. No momento atual de avanços na injeção intra-citoplasmática de espermatozóides e na fertilização in vitro, a reversão micro-cirúrgica da vasectomia permanece como a melhor forma de tratamento para pacientes que desejam restabelecer a fertilidade após terem sido submetidos a vasectomia.

As indicações e os resultados da deposição submucosa de agentes expansores para o tratamento da incontinência urinária intrínseca de estresse, tanto em homens quanto em mulheres, é apresentada pelos Drs. Stenl & Strasser do Departamento de Urologia da University of Innsbruck, Austria, que são reconhecidos como importantes experts na técnica de injeção destes agentes, e na anatomia do assoalho pélvico (pag. 199). As indicações e os resultados clínicos do uso de agentes expansores artificiais, heterólogos e autólogos são analisados e a técnica de injeção submucosa transuretral utilizada pelos autores é descrita. Os autores enfatizam que o acompanhamento por imagem trans-operatório usando ultrasonografia transretal ou transvaginal é muito importante para a colocação anatômica exata do material

injetado, sendo um dos pontos chave para obter-se resultados satisfatórios. Dependendo de diversos fatores discutidos no artigo, os resultados de obtenção de continência e de melhora variam de 21-83% e 40-100%, respectivamente.

O Dr. Barroso Jr. e colaboradores de São José do Rio Preto apresentaram os seus achados com a avaliação por ultra-sonografia renal em crianças antes e depois de pieloplastia (pag. 190). Os autores verificaram que existe uma diminuição progressiva da dilatação renal na maioria dos pacientes (84,6%) durante os 24 meses de seguimento, entretanto, o desaparecimento total da dilatação é raro. Uma espessura normal do parênquima renal foi fator prognóstico para obter-se resultado satisfatório após a pieloplastia.

Os resultados da utilização de ureteroscopia flexível para o tratamento de cálculos residuais após LEOC em uma série importante de 113 procedimentos são apresentados pelo Dr. Maríngolo e colaboradores da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) pag. 156. A ureteroscopia flexível permitiu um menor período de hospitalização quando comparada com a nefrolitotripsia percutânea, com resultados similares quanto à taxa de pacientes livres-de-cálculo.

O Dr. Mazzucchi e colaboradores da Universidade de São Paulo (USP) analisaram os resultados e as complicações de nefrectomia do enxerto após 74 procedimentos em 70 pacientes, divididos em 2 grupos: os operados até 90 dias após o transplante renal e os operados posteriormente. A nefrectomia do enxerto realizada dentro do primeiros 90 dias após o transplante apresentou uma maior incidência de complicações, provavelmente devido a uma pior condição clínica dos pacientes (pag. 163).

O Dr. Netto et al., da Unicamp, SP, estudaram 75 pacientes com PSA entre 4 e 10 ng/ml, toque retal normal e média de idade de 63 anos. Concluíram que a relação PSA livre/PSA total, com nível de corte de 20%, é significativamente mais importante para detecção do câncer de próstata, quando comparado com o nível de corte de 15%.

**Francisco J.B. Sampaio**  
Editor-in-Chief

## **DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PROSTATITIS**

**ANTHONY J. SCHAEFFER**

Department of Urology, Northwestern University Medical School, Chicago, Illinois, USA

### **ABSTRACT**

Prostatitis is a common syndrome characterized by infection, pain and/or inflammation of the prostate or surrounding tissues. The diagnosis requires a careful history, physical exam, and localization of inflammation and/or infection to the prostate. Bacterial prostatitis is uncommon and characterized by acute or recurrent infection of the bladder, which usually responds to antimicrobial therapy. Chronic pelvic pain syndrome is common and characterized by pelvic pain, no infection and varying degrees of prostate inflammation. Because the etiology is unknown, empiric therapy is utilized and only moderately successful. Asymptomatic prostatitis is detected in the course of evaluation for BPH, prostate cancer or infertility and should only be treated if the underlying condition warrants therapy.

**Key words:** prostate, prostatitis, inflammation, infection, prostodynia  
**Braz J Urol, 26: 122-131, 2000**

### **INTRODUCTION**

Prostatitis syndrome is one of the most common entities encountered in clinical practice. It is estimated that up to 50% of adult men experience complaints of symptoms of prostatitis at some time in their lives. The symptoms of prostatitis may mimic the symptoms of bladder outlet obstruction from prostatic hyperplasia, which may further confuse the clinician. The differentiation of infectious from non-infectious prostatitis is essential and requires careful attention to details of specimen collection. New drugs have improved therapy and hold promise for better results in the future.

### **EPIDEMIOLOGY/CLASSIFICATION**

The diagnosis of prostatitis is made at an estimated two million outpatient visits each year in the United States. Prostatitis is the most common urologic diagnosis for men under the age of fifty, and the third most common urologic diagnosis for those over fifty (1). The epidemiological literature quotes anywhere from 9-50% of all men will be di-

agnosed with prostatitis at some time in their life (2,3). Traditionally, prostatitis has been classified as acute or chronic bacterial, chronic nonbacterial, or prostodynia with the latter two categories comprising roughly 90% of all prostatitis cases (Table-1). Recently, the National Institutes of Health Consensus Conference on Prostatitis developed a more specific classification scheme for prostatitis. Categories I and II (i.e. acute or chronic bacterial prostatitis) are based on symptoms and identification of bacteria in the urine or expressed prostate secretions (EPS) respectively. Chronic Pelvic Pain Syndrome (CPPS), Category III, is based on symptoms of chronic pelvic pain and Category IV refers to asymptomatic patients with coincidental finding of prostate inflammation in patients undergoing evaluation for benign prostatic hyperplasia, prostate cancer, or infertility.

### **DIAGNOSIS**

The cornerstone of diagnosis and treatment for prostatitis remains appropriate localization of inflammation and infection to the prostate as described

## PROSTATITIS

**Table 1 - Traditional and NIH classification of prostatitis syndromes (modified from Stamey TA: Pathogenesis and Treatment of Urinary Tract Infections. Baltimore, Williams & Wilkins, p.344, 1980)**

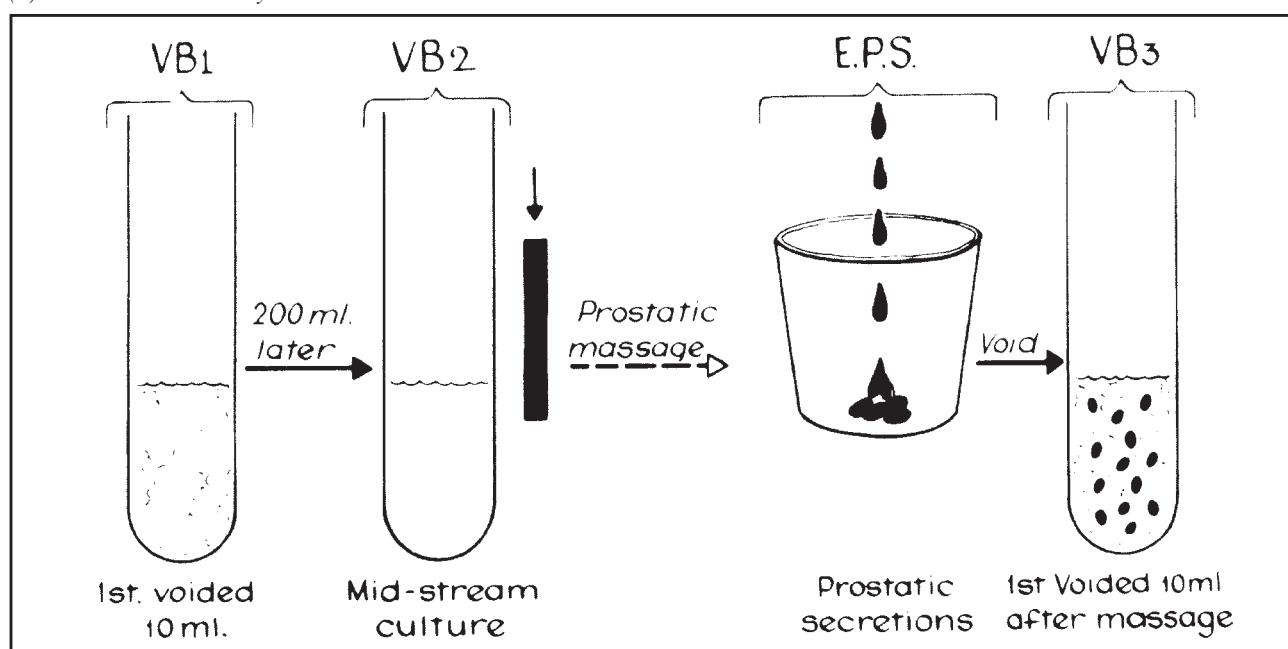
Traditional	NIH	Pain in the Prostate	Evidence of Inflammation (EPS) (1)	Culture Positive (EPS)	Culture Positive (Bladder)	Common Etiologic Bacteria	Rectal Examination (Prostate)
Acute Bacterial Prostatitis (2)	I	+	+	+	+ <sup>2</sup>	Enterobacteriaceae	Abnormal
Chronic Bacterial Prostatitis (3)	II	±	+	+	+ <sup>3</sup>	Enterobacteriaceae	Normal
“Nonbacterial” Prostatitis (4)	CPPS (4) IIIA	±	+	+	0	?	Variable
Pelviperineal Pain Prostatodynia	CPPS IIIB	±	0	0	0	0	Variable
Asymptomatic Prostatitis	IV	-	+	0	0	0	Variable

(1) Expressed prostatic secretion.

(2) Acute bacterial prostatitis is nearly always accompanied by bladder infection.

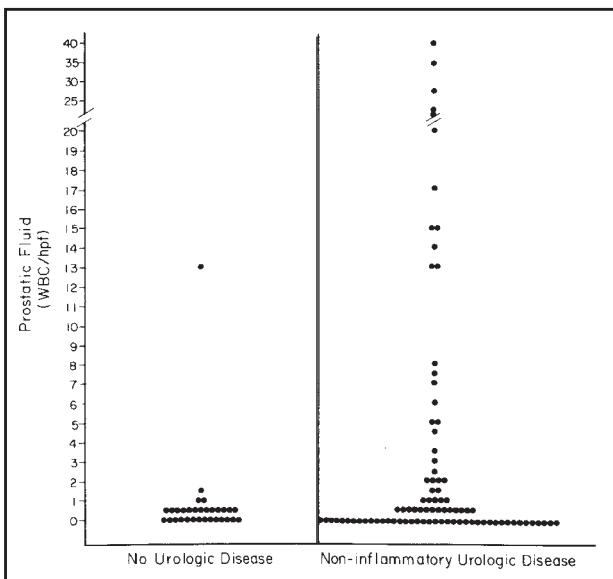
(3) Characterized by recurrent bacteriuria, at varying intervals up to several months, after stopping antimicrobial therapy.

(4) Chronic Pelvic Pain Syndrome



**Figure 1 - Segmented culture technique for localizing urinary infections in the male to the urethra or the prostate (ref. 4).**

## PROSTATITIS



**Figure 2** - Number of white blood cells per high power microscopic field (wbc/hpf) in prostatic fluid from patients with no urologic disease or non-inflammatory urologic disease (ref. 5).

by Meares et al. (4). Figure-1 describes the four-glass test of sequential voided urine collected both before and after prostatic massage. The urine and expressed prostatic secretion (EPS) are examined microscopically to identify inflammation and are cultured to determine the type, number and antimicrobial sensitivity of the pathogens.

To define prostatitis, the degree of inflammatory changes that can be found in normal prostatic fluid must first be determined. Available data suggest that white blood cells are rarely present in normal prostatic fluid. Schaeffer et al. (5) studied 119 consecutive patients with no history, symptoms, or physical findings (excluding prostatic fluid evaluation) of urinary tract inflammation, normal prostate gland by digital examination, and fewer than two white blood cells per high-power field in the first 10 ml of voided urine and no, or insignificant, growth on urine culture (Figure-2). Of these patients, 31 were judged to have no urologic disease and they had prostatic fluid containing  $0.7 \pm 0.41$  white blood cells per high-power field (mean  $\pm$  standard error of mean), and 88, with a variety of noninflammatory urologic diseases, had  $3.8 \pm 0.83$  white blood cells per high-power field in the prostatic fluid. There were two white blood cells or less per high-power

field observed in 97 percent of the patients with no urologic disease and in 75 percent with noninflammatory urologic disease and normal prostate glands by digital examination. Only 13 of the 119 patients in these two groups had ten white blood cells or more per high-power field. Blacklock (6) and Anderson & Weller (7) have reported similar results. It appears therefore that clinically significant inflammation is present when prostatic fluid contains ten or more white blood cells per high-power field. The white blood cell count in prostatic secretions also rises significantly in healthy men for several hours after sexual intercourse and ejaculation.

Acute bacterial prostatitis is diagnosed by identification of bacteria in the urine of a patient with an acute, septic urinary tract infection. Chronic bacterial prostatitis is diagnosed by culture of any uropathogen in the EPS in the absence of urethral pathogens (VB1 urine culture), or a cultured EPS or VB3 bacterial count at least ten times greater than cultured VB1 or VB2 urine.

Chronic pelvic pain syndrome is diagnosed by the complaint of pelvic pain for a total of 3 months within the last 6 months. Patients are excluded if they have any of the conditions listed on Table-2.

Patients with asymptomatic prostatitis are identified by elevated levels of white blood cells in the EPS (for example to determine if prostatic inflammation is associated with an elevated prostate specific antigen level) or ejaculate (in a patient being evaluated for infertility).

## PATHOGENESIS

The pathogenesis of bacterial prostatitis is unknown. Presumably ascending urethral infection after a vaginal or rectal inoculation of the urinary meatus during sexual intercourse plays an important role. As such, the prostatitis may represent an extension or a complication of urethritis. Evidence of reflux of urine into the prostatic ducts has come from crystallographic analysis of prostatic calculi where constituents found in urine, but foreign to prostatic secretions, were discovered. Direct bacterial inoculation from the rectum or hematogenous or lymphatic spread to the prostate may also occur.

**Table 2 - Exclusion criteria for chronic pelvic pain syndrome**

- 
- Prostate, Bladder or Urethral CA
  - Unilateral Orchalgia (testicular pain), without pelvic symptoms
  - Active Urethral Stricture
  - Any Neurological disease/disorder affecting the bladder
  - Inflammatory Bowel Disease
  - Intravesical BCG
  - TURP (transurethral resection of the prostate)
  - TUIP (transurethral incision of the prostate)
  - TUIBN (transurethral incision of the bladder neck)
  - TUMT (transurethral microwave therapy)
  - TUNA (transurethral needle ablation)
  - Balloon Dilation
  - Any other prostate surgery
  - Cryotherapy
  - Thermal Therapy
- 

Bacterial prostatitis is caused by the usual uropathogens. *Escherichia coli* and other members of the Enterobacteriaceae family, such as *Klebsiella* and *Proteus* species, predominate. *Pseudomonas* and *Enterococcus faecalis* are less common. Mixed infections involving two or more strains or classes of microorganisms are not uncommon (8).

The role of gram-positive bacteria, other than enterococci, as pathogens in prostatitis is controversial. Although uncommon, chronic bacterial prostatitis caused by *Staphylococcus aureus* has been documented, usually as a consequence of a hospital-acquired catheter-associated infection. The etiologic role of other gram-positive bacteria (e.g. *Staphylococcus epidermidis* and *saprophyticus*, *micrococcii*, non-group D streptococci, and diphtheroids) is doubtful. These organisms are considered skin inhabitants, existing as urethral commensals rather

than true pathogens. Furthermore, they do not cause relapsing recurrent urinary tract infections in untreated patients.

Transrectal ultrasonography detects prostatic calculi in 75 percent of middle-aged men and nearly 100 percent of elderly men (8). Moreover, transrectal ultrasonography is capable of demonstrating stones in as many as 70 percent of men who have no other radiologic signs of prostatic stones (9). Prostatic stones usually are tiny and occur in small clusters; at times; however, the stones may be large and extensively involve the prostate. Bacteria do not usually colonize these calculi and cause no harm provided they remain confined to the prostate. In certain men with prostate calculi and recurrent urinary tract infections, however, the stones have been shown to become colonized and to be the source of bacterial persistence (10,11). Similar to colonized renal calculi, prostatic stones can be permeated with bacteria that are protected from the action of antimicrobial agents. Because prostatic calculi are exceedingly common in adult men, and because these stones can become colonized during or after formation, it is plausible that unrecognized colonized stones are often responsible for the failure of antimicrobial therapy to cure chronic bacterial prostatitis.

The pathophysiology of inflammatory CPPS may involve the intraprostatic reflux of urine inciting a chemical inflammatory response (12); however, other factors such as an autoimmune mediated process may also be responsible (13). Past studies implicated *Ureaplasma*, *Mycobacterium*, or, most commonly, *Chlamydia* as pathogens responsible for the development of inflammatory CPPS, yet recent well designed studies have found no evidence that these pathogens are involved in the etiology of inflammatory CPPS (14,15). The common urodynamic findings in patients with inflammatory CPPS include synergistic voiding (normal relaxation of the pelvic floor musculature during the act of voiding) with incomplete relaxation of the bladder neck and prostatic urethra. The urinary peak flow is usually decreased with the urethral pressure profile demonstrating an increased maximal urethral closing pressure at rest (16). It

is felt that the high pressure generated from smooth muscle spasm of the bladder neck and prostatic urethra during the act of voiding leads to intraprostatic reflux of urine.

The pathophysiology of non-inflammatory CPPS involves a poorly understood chronic myofascial pain complex that may be related to a tension myalgia of the pelvic floor musculature. Pathologically there are no specific findings and no evidence of inflammation in the prostatic gland. Accordingly, urodynamic findings are nondistinguishable from those of patients with inflammatory CPPS.

The pathophysiology of asymptomatic prostatitis is unknown and probably multifactorial. Factors that may cause symptomatic prostatitis (IIIA), e.g. infectious agents that are difficult to culture or an autoimmune response, may play a role in the pathogenesis of asymptomatic prostatitis.

## MANAGEMENT

### I - Acute bacterial prostatitis

Acute bacterial prostatitis usually presents in a relatively young man with dramatic onset of fever, malaise, low back or perineal pain, and myalgia for several days prior to onset of symptoms of urinary frequency, dysuria, urgency, and varying degrees of bladder outlet obstruction. Palpation usually but not always reveals a tender, hard, irregular prostate that is warm to touch. Prostatic massage should be avoided because of the risk of bacteremia, but gentle pressure on the prostate may induce copious amounts of purulent prostatic secretions. Since cystitis usually accompanies acute bacterial prostatitis, the responsible bacterial pathogen can be isolated from bladder urine. *Escherichia coli* and other members of the Enterobacteriaceae family account for 95% of cases; *Pseudomonas* and *enterococcus* (*Streptococcus faecalis*) microorganisms are less common. Serum chemistry reveals an elevated white blood cell count.

#### *General Therapy*

Most patients are quite toxic and may require admission to the hospital. Supportive measures such as analgesics, antipyretics, hydration, bed rest, and stool

softeners should be instituted. If the patient cannot urinate, urethral catheterization may further exacerbate the prostatic inflammation and lead to complications such as acute epididymitis. Therefore use of a small urethral catheter or a suprapubic tube are advised.

#### *Antimicrobial Therapy*

Patients with acute bacterial prostatitis usually respond dramatically to antimicrobial drugs that normally do not achieve therapeutic levels in prostatic fluid. This is because the inflamed prostate permits diffusion of drugs from the bloodstream to the prostate. If the patient is septic, we obtain blood cultures and administer gentamicin sulfate or tobramycin sulfate, 3 to 5 mg per kg of body weight per day, divided into three intramuscular or intravenous doses, plus ampicillin, 1 gram administered intravenously every 6 hours or an intravenous fluoroquinolone such as ciprofloxacin (Cipro) 200-400 mg every 12 hours or ofloxacin (Floxin) 200-400 mg every 12 hours. If the patient can take oral antimicrobial agents, a fluoroquinolone such as ciprofloxacin (Cipro) 500 mg every 12 hours, ofloxacin (Floxin) 300 mg every 12 hours, norfloxacin (Noroxin) 400 mg every 12 hours, lomefloxacin (Maxaquin) 400 mg every day or enoxacin (Penetrex) 400 mg every 12 hours can be utilized. Although two weeks of therapy is probably adequate, four weeks is preferred to ensure that all bacteria are eliminated from the prostate.

#### *Operative Therapy*

Surgical intervention is generally not indicated for acute bacterial prostatitis. Prostatic abscess is a rare complication that should be suspected in patients whose symptoms and clinical courses do not respond to appropriate antimicrobial therapy. If a large, localized, tender, fluctuant mass is palpated within the prostate, ultrasound or computed tomography and perineal or transurethral drainage should be performed. If the prostate gland is hard, several months may be required before it returns to normal consistency. Granulomatous prostatitis in the absence of tuberculosis and rare mycotic infection of the prostate is a histologic stage of resolving acute bacterial prostatitis, which is usually detected as a local area of prostatic induration suspicious of carcinoma. Ex-

cept for exclusion of carcinoma, no special therapy is warranted.

## **II - Chronic Bacterial Prostatitis**

Chronic bacterial prostatitis is characterized by relatively asymptomatic periods in between episodes of recurrent bacteriuria. The infection is caused by small numbers of bacteria in the prostatic fluid and is very difficult to eradicate with most antimicrobial therapy. The common pathogens are the Enterobacteriaceae and species of Pseudomonas. *Enterococcus* (*Streptococcus faecalis*) is also a definite cause of chronic bacterial prostatitis. Other gram-positive organisms have been implicated much less frequently and rarely cause recurrent bacteriuria. Mixed infections involving two or more strains or classes of microorganisms are uncommon.

Hematospermia and painful ejaculation occur infrequently. Prostate examination is non-diagnostic.

### ***General Therapy***

Appropriate oral antimicrobial therapy usually controls the acute episode of cystitis. Hot sitz baths and antipyretics are also helpful. Septic episodes requiring hospitalization and parenteral therapy occur rarely.

### ***Antibacterial Therapy***

Cure of bacterial prostatitis appears to correlate best with the level of antimicrobial drug in the prostatic fluid rather than its level in serum or prostatic tissue. Trimethoprim and the fluoroquinolones do diffuse into prostatic fluid and have the best documented success in curing chronic bacterial prostatitis due to susceptible pathogens. Long-term therapy (8-12 weeks) appears to be more effective than short-term therapy (2 weeks) in achieving bacteriologic cures. The following recommendations are made for treatment of nonazotemic men with documented culture susceptible pathogens infecting the prostate:

- 1)- TMP-SMX (Septra or Bactrim), one double-strength tablet (160 mg of TMP and 800 mg of SMX) orally twice daily for 12 weeks; or
- 2)- Trimethoprim (Proloprim or Trimpex), two tablets (100 mg each) orally twice daily for 12 weeks; or

- 3)- Ciprofloxacin (Cipro), 250 mg every 12 hours for 4 weeks; or
- 4)- Enoxacin (Penetrex), 400 mg every 12 hours for 4 weeks; or
- 5)- Lomefloxacin (Maxaquin), 400 mg every day for 4 weeks; or
- 6)- Norfloxacin (Noroxin), 400 mg every 12 hours for 4 weeks; or
- 7)- Ofloxacin (Floxin), 200 mg every 12 hours for 4 weeks.

Specific therapy must always be tailored to meet the individual patient's needs and drug tolerance (see also the manufacturer's official directive in the use of these agents.) Patients not cured by antimicrobial therapy can be kept comfortable and abacteriuric by use of continuous low-dose suppressive daily therapy with an appropriate oral antimicrobial agent such as nitrofurantoin (50 mg capsule) or trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX; a single, regular strength tablet each day). Bacteriuria will usually recur following cessation of therapy.

### ***Operative Therapy***

Transurethral resection of the prostate is the only alternative, short of radical prostatectomy, for surgical management of bacterial prostatitis. However, transurethral prostatectomy can be curative only if all foci of infected tissue and calculi are removed. Since most inflammation in chronic prostatitis occurs in the periphery of the gland and all the ducts from the peripheral zone empty into the urethra distal to the verumontanum, radical transurethral resection with removal of all foci of infected stones and tissues is difficult to achieve and carries a high risk of urinary incontinence. Approximately one-third of patients with well-documented bacterial prostatitis have been cured by this technique.

## **III - Chronic Pelvic Pain Syndrome (CPPS)**

Diagnosis and treatment of this syndrome is controversial. CPPS (in the clinical setting, "prostatitis") is most frequently synonymous with pain in the pelvic or perineum frequently associated with urinary urgency frequency dysuria or poor urine flow. The syndrome has been called prostatodynia because the symptoms have been judged to be of prostatic origin.

However, many patients are probably unable to differentiate prostatic pain from pelvic or perineal symptoms. CPPS therefore is a more appropriate term to describe this condition. Evidence of inflammation in the EPS is variable suggesting that different factors (e.g. infections, inflammation, musculoskeletal) may contribute to the etiology and pathogenesis of the syndrome. It is not surprising therefore that a wide variety of agents have been used to treat patients with CPPS and that the outcomes are so varied.

### **III.A - Inflammatory CPPS (Nonbacterial Prostatitis)**

Nonbacterial prostatitis is about eight times more common than bacterial prostatitis. The clinical significance of evidence for prostate inflammation, particularly in asymptomatic patients, has been questioned. However, recognition that identifiable groups of patients (such as those with infertility, i.e., category IV) have significant increased leukocyte counts indicates that nonbacterial prostatitis may be indicative of an underlying disease.

#### ***General Therapy***

Since the etiology is unknown, treatment is empiric and often unrewarding. Two important conditions should be considered in a differential diagnosis, interstitial cystitis and carcinoma in-situ of the bladder. Thus for selected patients it may be reasonable to obtain urine specimens for cytology and perform endoscopic evaluation under anesthesia (17). Some experts advocate that an initial trial of antimicrobials is warranted for inflammatory CPPS. The antimicrobial regimen consists of an initial 28-day course of a fluoroquinolone or a six-week trial of TMP/SMX as upwards of 40% of these patients will demonstrate clinical improvement (18). This initial trial of antimicrobials is supported by the fact that men with inflammatory CPPS demonstrate a higher incidence of significant bacterial infection on prostate biopsy culture than noninflammatory CPPS patients (19). If Chlamydia or Ureaplasma species are likely causes of urethritis associated with prostatitis, we recommend a clinical trial with minocycline (Minocin), 100 mg orally twice daily for 10 days.

Unless the response is favorable, further treatment is probably not indicated. Continued empiric administration of other antimicrobial drugs is almost invariably ineffective and engenders considerable expense, anxiety, and dissatisfaction. Instead, efforts should be made to educate the patient with a frank discussion about the unknown and probably noninfectious etiology of the condition and efforts to relieve symptoms. Videourodynamics may be obtained in order to exclude other diagnoses such as primary bladder neck obstruction and pseudodyssynergia of the external urethral sphincter, both of which are common voiding dysfunction conditions in men less than fifty years of age misdiagnosed with CPPS (20). Several treatment options may be employed for inflammatory CPPS including pharmacological alpha blockade of the bladder neck, nonsteroidal anti-inflammatory agents, warm sitz baths, prostatic massage, biofeedback and transurethral microwave thermotherapy of the prostate. We generally recommend hot sitz baths for symptomatic flare-ups. Many patients obtain symptomatic relief after short courses of anti-inflammatory agents such as ibuprofen (Motrin), 400 to 600 mg orally three or four times daily. Patients with obstructive voiding symptoms may benefit from therapy with an alpha-blocker such as terazosin (Hytrin) 5-mg orally once daily, doxazosin (Cardura) 4-mg orally once daily, or tamsulosin hydrochloride (Flomax) 0.4 mg once daily. This treatment has been reported to achieve a clinical success rate of approximately 58% (21), yet better prospective data and the use of standardized diagnostic criteria need to be employed in future studies. All patients should undergo urodynamics prior to the initiation of treatment in order to confirm the diagnosis of CPPS. Concomitant use with beta-blockers or verapamil will increase the sensitivity of alpha 1 induced postural hypotension. The antihypertensive effect of clonidine is decreased with the use of an alpha 1 blocker. The cardiovascular adverse effects of hypotension and palpitations occur in approximately 4% of all patients. Headache and dizziness may occur in 5-9% of patients on long term therapy. Irritative voiding symptoms may respond to therapy with anticholinergics, such as propantheline (Pro-Banthine) 15 mg orally, four times daily or oxybutynin chloride (Ditropan), 5

mg orally, two or three times daily. Oxybutynin chloride (Ditropan) is an anticholinergic agent that inhibits the muscarinic action of acetylcholine on smooth muscle. Clinically, oxybutynin exhibits an antispasmodic effect on detrusor smooth muscle thus diminishing involuntary bladder contractions associated with the CPPS in some patients. Normal starting dosage is 5 mg every six hours for symptomatic relief with titration to a dose of 10 mg. Contraindications include hypersensitivity to the drug, acute closure glaucoma, urinary retention, and intestinal atony. The most common side effects are dry mouth, flushing, and headache.

Tolterodine tartrate (Detrol) is a novel muscarinic receptor antagonist that inhibits detrusor smooth muscle in similar fashion as oxybutynin. The apparent advantage of this medication over oxybutynin is twofold: 1) early studies reveal it is as efficacious as oxybutynin, yet better tolerated with less side effects because of its higher selectivity for bladder detrusor smooth muscle (22), and 2) it is dosed just two times a day as compared to oxybutynin which is dosed four times a day. Recommended starting dose is 1 mg with titration to 2 mg as needed. Contraindications to the drug are the same as those for oxybutynin. The cost of tolterodine may be considered a disadvantage, as it is not generic with retail cost approaching \$1 per tablet.

Occasionally, therapeutic prostatic massage and dietary restrictions regarding the use of alcoholic beverages, coffee, and spicy foods are beneficial.

Transurethral microwave thermotherapy is reserved for treatment of refractory inflammatory CPPS patients. Limited success in symptom relief has been reported with this modality. Standard Procedure: transurethral placement of a microwave applicator into the prostatic urethra is performed under direct vision, and the periurethral prostatic tissue is heated to a temperature of 45-60°C for approximately one hour. The tissue hyperthermia induced by the microwaves (frequency of 915-2450 MHz) theoretically ablates sensory neural components of the prostate thus explaining symptom relief in some patients (23). Further work is needed to elucidate the effects of thermotherapy on prostatic tissue.

### **III.B - Noninflammatory CPPS (Prostatodynia)**

The term prostatodynia has been suggested for men with symptoms that mimic prostatitis, especially "prostatic pain," but who have negative cultures and no evidence of inflammation in the expressed prostatic secretions. Although some of these symptoms may be of prostatic origin, the term is misleading if the patient's assessment of the etiology of his discomfort is inaccurate. Musculoskeletal abnormalities are probably responsible for much of the symptomatology. Some patients with this syndrome have apparent functional obstruction in the bladder neck and prostatic urethra. These patients may respond favorably to therapy with an alpha-blocking agent such as those listed above, once daily at bedtime. Other patients with apparent tension myalgia of the pelvic floor respond best to treatment with warm sitz baths diathermy, muscle relaxants, and physiotherapy, with or without the use of diazepam (Valium), 5 mg orally three times daily. Some patients have emotional disturbances that benefit from psychiatric consultation.

There is no evidence to support alcohol intake, caffeine, or tobacco use as risk factors for prostatitis. However, animal studies suggest that a daily intake of dietary soy protein may play a protective role against the development of prostatitis (24).

Prostatic massage may be utilized for the CPPS patient with a congested prostate from sexual inactivity. Firm digital pressure applied to the prostate two to three times each week has been anecdotally proven to relieve symptoms in some patients.

Biofeedback has been used for various dysfunctional voiding disorders with success rates reported as high as 70% (25). Biofeedback involves training the patient to selectively contract and relax the muscles of the pelvic floor on a voluntary basis in order to eventually use this technique for the interruption of pelvic myofascial pain attacks associated with CPPS. In addition, the patient undergoes a bladder-training program that involves a progressive increase in the interval between voids to no less than four hours. Biofeedback involves patient recognition and eventual correction of the symptoms associated with CPPS. This appears to be a promising treatment protocol for patients with CPPS, yet

prospective studies involving pre- and post treatment urodynamics, post void residuals, and voiding diaries are needed.

The sequelae of CPPS include the potential for male factor infertility, and an association with psychiatric illness that should not be overlooked by the physician. Treatment refractory CPPS has a proven sickness impact on quality of life similar to that of patients with a history of myocardial infarction, angina, and Crohn's disease (26). Berghuis et al. (27) suggest that as many as 43% of CPPS patients suffer from some form of significant psychological distress from their condition.

#### **IV - Asymptomatic Prostatitis**

Therapy for asymptomatic prostatitis is only recommended if the cofactor e.g. infertility, elevated prostate specific antigen is judged to be potentially caused by inflammation. Empiric antimicrobial therapy or anti-inflammatory drugs listed above may reduce inflammation and resolve the clinical problem.

#### **CONCLUSION**

Prostatitis is a common problem with multiple etiologies. Less than 10% of men have bacterial prostatitis. Acute bacterial prostatitis presents as an acute, serious event and usually responds to prompt antimicrobial therapy. Chronic bacterial prostatitis is always associated with recurrent urinary tract infections. Bacterial localization studies and long term antimicrobial therapy can cure two-thirds of these patients. Chronic Pelvic Pain Syndrome is the most common type of prostatitis and most likely is caused by a variety of autoimmune, inflammatory and muscular disorders of the prostate and other pelvic organs. Most current management is empiric and of limited benefit but research suggests that exciting progress and therapies are forthcoming.

#### **REFERENCES**

1. Collins MN, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ: How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *J Urol*, 159: 1224-1228, 1998.
2. Stamey TA: Pathogenesis and Treatment of Urinary Tract Infections. Baltimore, Williams & Wilkins, 1980.
3. Roberts RO, Lieber MM, Rhodes T, Girman CJ, Bostwick DG, Jacobsen SJ: Prevalence of a physician – assigned diagnosis of prostatitis: The Olmsted county study of urinary symptoms and health status among men. *Urology*, 51: 578-584, 1998.
4. Meares EM, Stamey TA: Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest. Urol.*, 5: 492, 1968.
5. Schaeffer AJ, Wendel EF, Dunn JK, Grayhack JT: Prevalence and significance of prostatic inflammation. *J Urol*, 125: 215-219, 1981.
6. Blacklock NJ: Some Observations on Prostatitis. In: Williams DC, Briggs MH, Stanford M (eds), Advances in the Study of the Prostate. London, Williams Heinemann Medical Books Ltd., pp. 37-55, 1969.
7. Anderson RU, Weller C: Prostatic secretion leukocyte studies in non-bacterial prostatitis (prostatosis). *J Urol*, 121: 292-294, 1979.
8. Lim DJ, Schaeffer AJ: Prostatitis Syndromes. AUA Update Series, Volume XII: Lesson 1, 1993.
9. Peeling WB, Griffiths GJ: Imaging of the prostate by ultrasound. *J Urol*, 132: 217-224, 1984.
10. Meares EM Jr: Infection stones of the prostate gland, laboratory diagnosis and clinical management. *Urology*, 4: 560-566, 1974.
11. Ekyk S, Bultitude MI, Mayo ME: Prostatic calculi as a source of recurrent bacteriuria in the male. *Br J Urol*, 46: 527-532, 1974.
12. Kirby RS, Lowe D, Bultitude MI, Shuttleworth KE: Intra-prostatic urinary reflux: An etiological factor in abacterial prostatitis. *Br J Urol*, 54: 729, 1982.
13. Alexander RB, Brady F, Ponniah S: Autoimmune prostatitis: evidence of T cell reactivity with normal prostatic proteins. *Urology*, 50: 893-899, 1997.
14. Doble A, Thomas BJ, Walker MM, Harris JR, Witherow RO, Taylor-Robinson D: The role of chlamydia trachomatis in chronic abacterial prostatitis: a study using ultrasound guided biopsy. *J Urol*, 141: 332-333, 1989.

15. Shortliffe LM, Sellers RG, Schachter J: The characterization of nonbacterial prostatitis: search for an etiology. *J Urol*, 148: 1461-1466, 1992.
16. Meares EM: Prostatitis and Related Disorders. *Campbell's Urology*, ed 7. Philadelphia, WB Saunders, pp. 615-630, 1997.
17. Miller JL, Rothman I, Bavendam TG, Berger RE: Prostatadynia and interstitial cystitis: one and the same? *Urology*, 45: 587-590, 1995.
18. Nickel JC: Prostatitis: Myths and realities. *Urology*, 51: 362-366, 1998.
19. Berger RE, Krieger JN, Rothman I, Muller CH, Hillier SL: Bacteria in the prostate tissue of men with idiopathic prostatic inflammation. *J Urol*, 157: 863-865, 1997.
20. Kaplan SA, Santarosa RP, D'Alisera PM, Fay BJ, Ikeguchi EF, Hendricks J, Klein L, Te AE: Pseudodyssynergia (Contraction of the external sphincter during voiding) misdiagnosed as chronic nonbacterial prostatitis and the role of biofeedback as a therapeutic option. *J Urol*, 157: 2234-2237, 1997.
21. Neal DE, Moon TD: Use of terazosin in prostatadynia and validation of a symptom score questionnaire. *Urology*, 43: 460-465, 1994.
22. Abrams P, Freeman R, Anderstrom C, Mattiasson A: Tolterodine, a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder. *Br J Urol*, 81: 801-10, 1998.
23. Nickel JC, Sorensen R: Transurethral microwave thermotherapy for nonbacterial prostatitis: a randomized double-blind sham controlled study using new prostatitis specific assessment questionnaires. *J Urol*, 155: 1950-1955, 1996.
24. Sharma OP, Adlercreutz H, Strandberg JD: Soy of dietary source plays a preventative role against the pathogenesis of prostatitis in rats. *J Ster Biochem & Molec Bio*, 43: 557-564, 1992.
25. Hellstrom AL, Hjalmos K, Jodal U: Rehabilitation of the dysfunctional bladder in children: method and 3 year follow-up. *J Urol*, 138: 847, 1987.
26. Wenninger K, Heiman JR, Rothman I, Berghuis JP, Berger RE: Sickness impact of chronic nonbacterial prostatitis and its correlates. *J Urol*, 155: 965-968, 1996.
27. Berghuis JP, Heiman JR, Rothman I, Berger RE: Psychological and physical factors involved in chronic idiopathic prostatitis. *J Psychosomatic Research*, 41: 313-325, 1996.

*Received: September 30, 1999*

*Accepted: October 5, 1999*

---

**Correspondence address:**

Anthony J. Schaeffer, M.D.  
Dept. of Urology, Univ. Northwestern  
Tarry Building 11-715  
303 East Chicago Avenue  
Chicago, Illinois, USA, 60611-3008  
Fax: ++ (1)(312) 908-7275  
E-mail: [ajschaeffer@nwu.edu](mailto:ajschaeffer@nwu.edu)

## **TREATMENT OF METASTATIC PROSTATE CANCER**

JUDD W. MOUL

Uniformed Services University of the Health Sciences, Walter Reed Army Medical Center,  
Center for Prostate Disease Research, Rockville, Maryland, USA

### **ABSTRACT**

The traditional definition of “metastatic” prostate cancer refers to disease stage and traditionally has included only patients with widespread osteoblastic or soft tissue metastases (clinical or pathologic stage Tany Nany M1, D2); it does not take into account the pathogenicity of the cancer or the risk of metastasis. Current evidence indicates that this definition should be broadened to include patients with a substantial risk of disease progression and death from prostate cancer, as well as those with traditional stage D-2 disease.

Because many patients with T-3 disease or local lymph node metastases progress to distant metastases, the concept of metastatic or advanced prostate cancer should also include stages C and D-1 (Tany N-1 to N-3, T-3 and T-4). Furthermore, based on the widespread use of prostate-specific antigen (PSA) level as an early indicator of treatment outcome, many men treated for clinically localized disease will progress i.e. “PSA-only recurrence” and, depending on their age and general health, should be included in the advanced stage category. Furthermore, using prognostic marker modeling with PSA, tumor grade and other factors, recurrences can be predicted even earlier in many cases. This is particularly significant in light of recent clinical data indicating that early androgen ablation therapy in patients with advanced (M-0, N-1 or M-1) prostate cancer delays disease progression and improves survival relative to outcomes seen with delayed therapy.

The luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonists have become the preferred method of androgen ablation in patients with advanced prostate cancer. The use of a LH-RH agonist, alone or combined with an antiandrogen, is more acceptable to many patients than orchectomy and lacks the potential cardiotoxicity associated with the use of estrogens. Combined hormonal therapy (CHT) remains controversial but may provide a modest survival benefit, especially for men with minimal metastatic disease. Intermittent hormonal therapy (IHT) has great appeal, particularly because of the potentially deleterious effects of long-term (CHT), including the possibility of osteoporosis; however, its long-term efficacy has yet to be proven. Antiandrogens alone to treat metastatic or advanced disease is also under intense study. An overview of the changing definition and management of metastatic prostate cancer follows.

**Key words:** prostate, prostate carcinoma, metastatic prostate cancer, management, hormonal therapy  
**Braz J Urol, 26: 132-145, 2000**

### **INTRODUCTION**

The diagnosis, staging and management of prostate cancer has changed dramatically in much of the world since the introduction of prostate specific antigen (PSA) in the late 1980's (1-3). The overall incidence has increased and a stage-migration to ear-

lier stage presentation has occurred (Figures-1 and 2). At the same time, the average age at diagnosis has declined in many countries while the average life expectancy has increased. The “typical” patient with “metastatic” prostate cancer has changed during this “PSA-era”. Specifically, a decade ago the average patient had traditional stage D-2 disease, whereas,

now the presentation may be more likely to be a younger, healthier man with a rising PSA after prior radical prostatectomy and “occult” metastatic disease suspected.

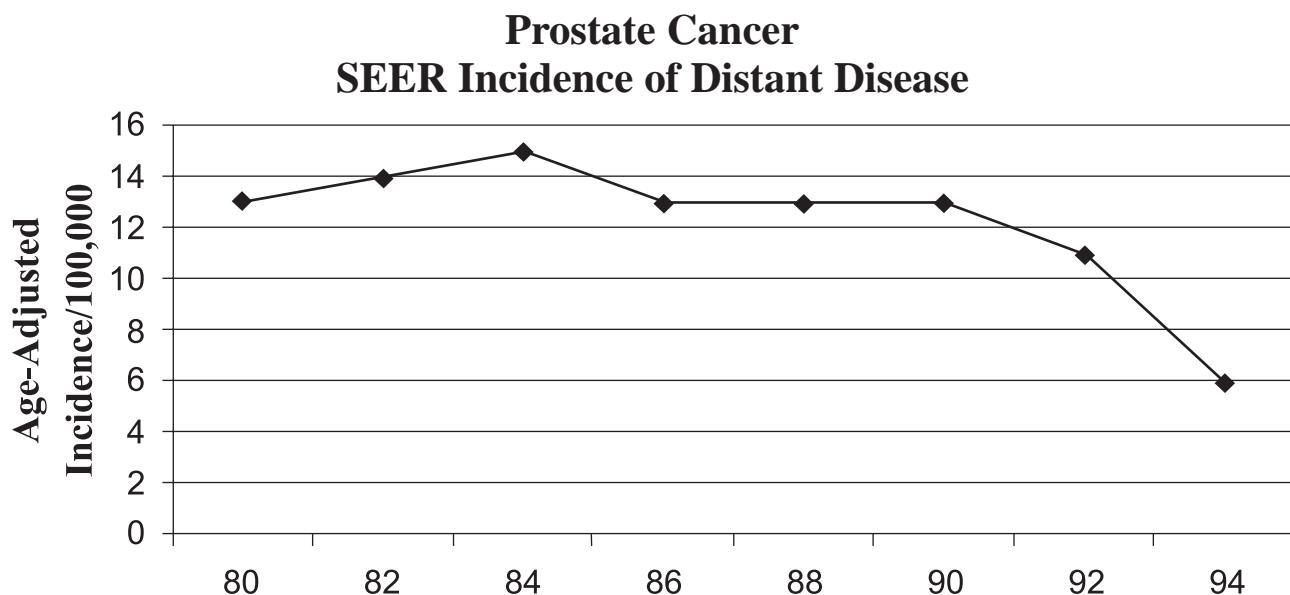
Since its introduction in 1941 (4), endocrine manipulation by means of orchiectomy or medical hormonal therapy remains the mainstay of treatment for metastatic adenocarcinoma of the prostate. New options for hormonal therapy have been accompanied by controversies regarding not only the preferable forms and timing of treatment, but also the very definition of what is considered “advanced” prostatic cancer. A revised definition of metastatic prostate cancer incorporates recently acquired knowledge of the disease and can influence the treatment and monitoring of various manifestations of advanced disease.

### CONTEMPORARY DEFINITION OF METASTATIC PROSTATE CANCER

The term “metastatic prostate cancer” is synonymous with “incurable” to most patients and clinicians (5). Traditionally, the definition of advanced disease has referred only to disease stage and has included only symptomatic stage D-2 dis-

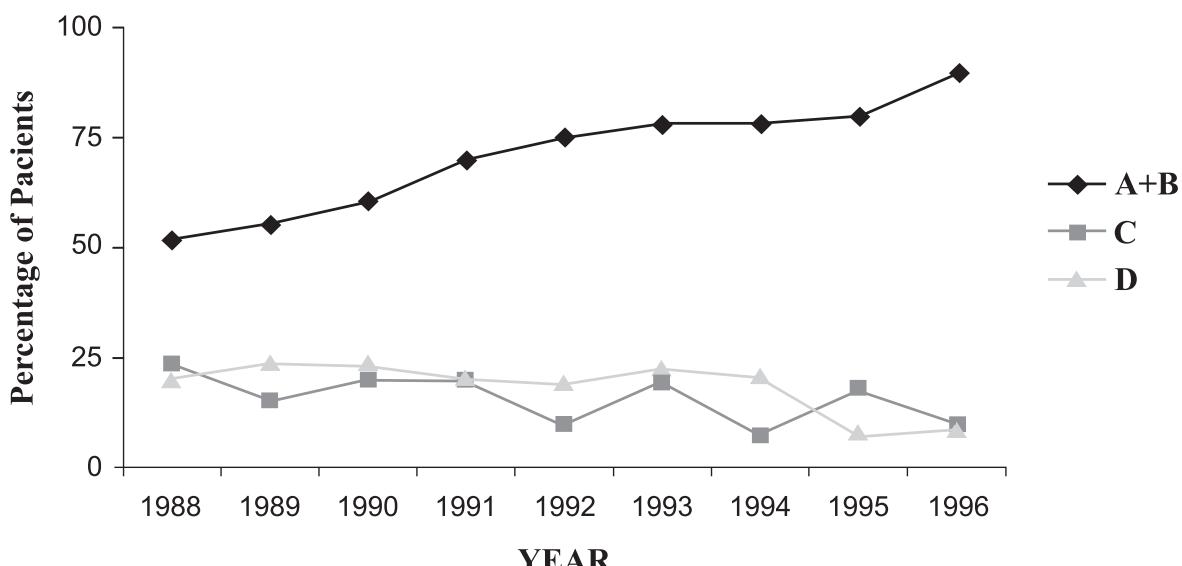
ease with bony or soft tissue metastases. However, patients with extra-prostatic disease have an increased risk of dying from prostatic cancer compared with patients with localized disease. Because a majority of these contemporary patients are otherwise healthy with no competing morbidity, stages D-1 (regional lymph node involvement), T-4 (tumor is fixed or invades adjacent structures other than the seminal vesicles), and T-3 (tumor has extended through the prostatic capsule) should be included in the revised definition of advanced or metastatic prostate cancer in the new millennium for most men (6-8). When both clinical and pathologic staging are assessed, T-3 disease, in particular, represents a large percentage of the prostate cancers being treated. Approximately half of patients with clinically confined T-2 cancers are found on pathologic assessment to have T-3 cancers. Moreover, a 34% incidence of extracapsular extension is noted, even in tumors identified because of elevated prostate-specific antigen (PSA) levels, which characterize so-called stage T-1c disease (9).

Patients with a persistent elevation in PSA after prostatectomy or radiation therapy, as well as those with rising PSA levels without evidence of metastases, should also be included in the definition



**Figure 1** - Illustration graph of the declining incidence of traditional metastatic (distant disease) prostate cancer in the United States from the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) national prostate cancer database.

**Center of Prostate Disease Research  
Prostate Cancer Database: WRAMC 1988-1996  
Stage Migration**



**Figure 2** - Illustration graph of the stage migration in prostate cancer initial presentation from 1988 to 1996 from the authors' institution, Walter Reed Army Medical Center (WRAMC). The Center for Prostate Disease Research cancer research program at Walter Reed. Note that the incidence of localized disease (A & B) has increased while the rate of advanced disease (C & D) has decreased over the years of study as PSA became widely used.

of advanced disease in most cases (10). PSA is a sensitive marker for monitoring response to therapy (11). After radical prostatectomy, PSA should fall to undetectable levels; a postoperative rise in PSA indicates the presence of residual tumor (12,13). PSA testing is also the best method available for monitoring patients after external beam radiation or brachytherapy; after radiation, a post-treatment nadir value lower than 0.5 ng/ml indicates a good prognosis (14,15) and three consecutive rises in PSA level after the post-treatment nadir indicates disease recurrence (16).

The prognostic significance of a rising PSA level after radical prostatectomy has recently been clarified. In a study of approximately 2,000 radical prostatectomies performed at Johns Hopkins Hospital in Baltimore, between 1982 and 1997, 304 men who experienced PSA rise were studied (17). None of these men were treated with hormonal therapy or radiation until they experienced clinical evidence of

metastatic disease. To date, the authors found that the mean time from first PSA elevation to clinical metastatic disease was 8 years with another 5 years elapsing until death from prostate cancer. For many younger, healthier men, the 8 year "window" is not reassuring and clinicians are considering the "PSA-only recurrence" as evidence of advanced or metastatic disease prior to documented metastases (18).

Recent work with prognostic markers has enabled the selection of men at high risk for disease recurrence after treatment for clinically localized prostate cancer. Partin et al. (19) studied clinical stage B-2 patients undergoing radical prostatectomy and was able to select a subgroup of men at very high risk of recurrence using an equation based on pretreatment PSA, surgical Gleason sum, and organ-confine status. Our Department of Defense Center for Prostate Disease Research (CPDR) group has also created and validated a radical prostatectomy recurrence model that is useful for all stages of patients (20).

The equation available on the Internet ([www.cpdr.org](http://www.cpdr.org)) uses four prognostic factors: 1)- PSA, 2)- Gleason sum, 3)- pathologic stage, and 4)- race, to derive a risk of recurrence. In our CPDR study, the high-risk group had a 55.5% chance of recurrence at 3 years and an 84.8% chance at 5 years. In my opinion, at least this high-risk group may be considered to have advanced prostate cancer and we can determine this in the immediate postoperative period. Aside from these equations using traditional prognostic markers, our group and others are using newer markers such as molecular biomarkers to establish risk of recurrence and progression to advanced disease. For example, in our hands, when the p53 tumor suppressor gene protein and the bcl-2 oncogene protein were overexpressed in radical prostatectomy specimens, all patients had disease recurrence within 5 years of surgery (21). Similar prognostic models have been developed by the Baylor University group for surgery patients' (22) and by the Harvard and University of Pennsylvania groups for radiation patients' (23).

To summarize, the current definition for metastatic prostate cancer should include not only cases with widespread osteoblastic metastases, weight loss, and urinary obstruction, but also those with a substantial risk of disease progression and death from prostate cancer, even those without symptoms (Table-1).

**Table 1 - Clinical and pathologic findings included in the contemporary definition of advanced prostatic cancer**

- 
- **Stage D-2** disease (distant metastases)
  - **Stage D-1** disease (regional lymph node involvement)
  - **Stage C** disease:
    - **T-3** (tumor extends through the prostatic capsule, with or without seminal vesical invasion)
    - **T-4** (tumor is fixed to pelvic wall or invades adjacent structures other than seminal vesicles)
  - High risk of disease recurrence after local therapy\*
  - PSA-recurrence after local therapy\*
- 

\* in selected individuals with otherwise long natural-life expectancy

## TREATMENT OF METASTATIC PROSTATE CANCER (OPTIONS)

Androgen ablation therapy has been the mainstay of treatment for stage D-2 metastatic prostate cancer for over 50 years (4). Treatment options

include orchectomy, LH-RH agents, and combination hormonal therapy (CHT), which add an oral non-steroidal antiandrogen to the testicular ablation. Estrogens are currently rarely used because they may cause cardiovascular toxicity (24).

### LH-RH Agonists

The use of LH-RH agonists has become the preferred method of androgen ablation. In their depot formulations, LH-RH analogues are easily administered, produce castrate serum levels of testosterone in a short time, and are associated with no increased cardiovascular risk. Although the prospect of a cure is not offered by any of the currently available hormonal therapies for advanced prostate cancer, all symptomatic patients with stage D disease should receive hormonal therapy to improve quality of life and relieve symptoms (25). Open multicenter studies in patients with stage D-2 prostate cancer have demonstrated that treatment with depot formulations of the LH-RH agonist were associated with an objective tumor response (no progression), normalization of, or at least a 50% decrease in PSA, and improvement or stabilization of both local disease status and overall performance status in nearly all patients (26,27).

In the United States, as of 1999, there were two LH-RH agonist approved by the Food and Drug

Administration (FDA), namely leuprolide acetate (Lupron®) and goserelin acetate (Zoladex®). Leuprolide acetate is currently available as 1, 3 and 4-month depot formulations and goserelin is available as 1 and 3 month depot pellet. A recent study found equal efficacy between the two LH-RH ago-

nists (28). Leuprolide is administrated as a standard intra-muscular injection and has been the more widely prescribed LH-RH agent over the last decade in the U.S. In the late 1990's many health plans in the United States, including the government provider (Medicare), for persons 65 years of age or older, have mandated "Least costly alternative" for the LH-RH agents. Intense price competition has resulted in a somewhat more balanced market share for the two available LH-RH agents.

There are a number of products on the horizon which may have a practice - impact on medical hormonal therapy. A titanium implant containing leuprolide acetate that will provide sustained release over 12 months will likely be released in 2000. The implant, called Duros™, is a human implantable, osmotically driven, therapeutic system to deliver leuprolide at a nominal of 120 mg/day over a period of 1-year (29). Another agent under development is a pure LH-RH antagonist, which does not produce the flare of testosterone release seen in the first few weeks of LH-RH agonist administration. The agent is called Abarelix® and in multicenter phase II study, it rapidly induced medical castration without the initial androgen surge characteristic of LH-RH agonists (30). It is unknown what impact these new agents will have on the broad medical hormonal therapy marketplace in the U.S. and worldwide.

Aside from these new agents, use of LH-RH agents may change for other reasons. A recent study by Oefelein (31) found that the average patient maintains a castrate testosterone level beyond the typical 3-month dosing schedule of a LH-RH agonist. To save money, clinicians may start monitoring serum testosterone and provide custom dosing rather than providing the injection at standard quarterly intervals.

### **Orchiectomy vs. Medical Hormonal Therapy**

Although the outcome of orchiectomy is equivalent to that of LH-RH agents, most patients now prefer depot LH-RH injections to the prospect of castration. Past study has showed that patients prefer LH-RH to orchiectomy because of the psychological implications of loss of the testicles (32).

In the late 1990's, an additional concern for patients is that hormonal therapy should be reversible. With the prospect of effective intermittent hormonal therapy (see later), even as yet unproven, patients have expressed the desire for this approach, should it be proven efficacious, or should hormonal therapy side effects become troublesome.

### **Combined Hormonal Therapy**

Cancer progression during androgen deprivation therapy may be explained by inadequate suppression of adrenal androgens or by development of androgen-independent tumor cell subpopulations. It appears that the new millennium will bring continued debate regarding the clinical value of combined hormonal therapy (CHT). Since initial reports appeared in the mid 1980s (33), the value of adding an antiandrogen to testicular androgen deprivation has been debated. Because low levels of dihydrotestosterone produced by the adrenals may continue to stimulate androgen-sensitive cells, the use of an antiandrogen, either in addition to a LH-RH agonist or after bilateral orchiectomy, may offer an advantage over monotherapy. There is some evidence that combination therapy results in improved response and survival rates (34-38). The National Cancer Institute (NCI)-0036 (38), EORTC-30853 (37), Canadian Anandron Study, and Multinational Nilutamide Study (34) all showed a survival benefit of 7 to 15 months with CHT; however, the recently reported intergroup #0105 NCI trial of orchiectomy and flutamide versus orchiectomy and placebo showed no statistically significant survival benefit from addition of an antiandrogen to the treatment of patients undergoing orchiectomy (39). Furthermore, four meta-analyses of CHT studies came to different conclusions (40-43). The first meta-analysis published in *The Lancet* (41) found minimal benefit from the use of CHT (2–3 month survival advantage); yet three other published meta-analyses found benefits to CHT (7.3–7.6 month survival benefit) (40,42,43). Most of the patients in all of these studies were men with significantly advanced metastatic disease, and the benefit of CHT in earlier advanced disease (so called, minimal disease) may be more significant. For example, in minimal metastatic disease both the NCI-0036 and EORTC-

30853 showed a more pronounced survival advantage for CHT (35-37). However, the minimal disease subgroup in NCI 0105 did not show a survival benefit for CHT with orchietomy (39).

There are currently three pure non-steroidal antiandrogens in clinical use: flutamide, bicalutamide, and nilutamide. All three are generally well tolerated, however, the side-effect profile differs somewhat between agents and all are rarely associated with hepatotoxicity. Flutamide is associated with diarrhea in 10-15% of patients while nilutamide is associated with delayed adaptation to light change in approximately 15% of men and a reversible pulmonary fibrosis in 1-2% of patients. A recent study found that there is equal efficacy between flutamide and bicalutamide (44). To my knowledge, no direct clinical trial comparison between nilutamide and the other two agents have been performed. In patients who are experiencing rising PSA levels on CHT, the initial treatment is to withdraw the antiandrogen to assess for an "antiandrogen withdrawal" response (45). This intervention alone may result in a several month PSA decline and is considered the first standard treatment in early hormone refractory prostate cancer. From a practical standpoint, it will take longer (4-6 weeks) to assess response for bicalutamide due to the longer half-life and time required for clearance.

### **External Beam Radiation for Locally Advanced (Metastatic?) Disease**

While treatment of clinical stage T-3 and T-4 disease remains controversial, external beam radiation remains the mainstay of treatment. Although observation, transurethral resection, or hormonal therapy in patients with low-grade stage T-3 tumors is sometimes used (46), none of these methods offers a significant chance for long-term disease control because most patients have occult metastases. Surgical treatment of clinical stage T-3 disease has not been widely advocated because of the potential for incomplete excision of local tumor and the high incidence of lymph node metastases; however, survival rates with radical prostatectomy are comparable to those achieved with radiation therapy (47).

Neoadjuvant androgen deprivation therapy using a LH-RH agonist can shrink the prostate gland

by as much as 40% to 50% depending on the duration of therapy (48,49) and often results in the normalization of PSA levels (50). In a recent Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial involving 456 evaluable patients, short-term androgen deprivation with radiation therapy resulted in a cumulative incidence of local progression at 5 years of 46% compared with 71% for radiation therapy alone ( $p<0.001$ ); progression-free survival rates, including normal PSA levels for 396 patients with at least one PSA recorded, were 36% for patients treated with androgen deprivation plus radiation therapy compared with 15% for patients treated with radiation therapy alone ( $p<0.001$ ) (51).

Additional data from the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) regarding hormonal therapy and external beam radiation have been published (52). Patients with clinical stage C (T3N0M0) or D-1 (Tany N1 – 3M0) prostate cancer were randomized to radiation and immediate adjuvant LH-RH agent therapy indefinitely versus radiation and observation with LH-RH only given at the time of relapse. Of 488 patients entered on the immediate LH-RH arm, 477 were analyzable at 5 years, including 438 by PSA criteria. Similarly, for the delayed LH-RH arm, the numbers were 489, 468, and 429, making this a large and valuable addition to the literature. There was a statistically significant improvement in 5-year failure rates for local failure, distant metastases, and disease-free survival for the patients in the immediate LH-RH group (it started immediately after radiation therapy and continues indefinitely). Perhaps, because only one fourth of the patients have died thus far, an overall survival benefit for immediate LH-RH therapy is not yet evident. However, even at this modest follow-up of 5 years, a survival advantage for immediate hormonal therapy is seen for high-grade (Gleason 8-10) patients. With these two published RTOG trials: 86-10 (32) and 85-31 (33), the value of both neoadjuvant hormonal therapy (NHT) and adjuvant hormonal therapy (HT) in patients receiving external beam radiation is becoming clear. Most recently, a study from Europe confirmed the clinical value of long-term adjuvant LH-RH agonist with external beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer. Bolla et al. (53) randomized 415 patients with locally ad-

vanced stage prostate cancer to external beam radiation alone versus radiation plus adjuvant LH-RH agonist therapy for three years starting at the beginning of the radiation course. This study was the first to confirm a survival benefit to adjuvant LH-RH agonist treatment. The 5 year survival was 79% in those men randomized to adjuvant hormones versus 62% in those receiving radiation alone ( $p=0.001$ ). Furthermore, the disease-free survival was 85% and 45% in the two arms, respectively ( $p<0.001$ ). Further study will be necessary to determine the optimum duration of NHT and adjuvant HT (i.e. 4 month vs. 3 years vs. indefinite or other duration) the value in lower stage (T-1c, T-2) disease, and the value and duration of antiandrogens (CHT) in this setting. Furthermore, although these studies with external beam radiation look very appealing, the value of NHT and adjuvant HT in surgically treated, brachytherapy-treated, and cryotherapy-treated patients is less well established.

### **Discussion of Early versus Delayed Hormonal Therapy**

In 1997, the Medical Research Council (MRC) in Great Britain has published an important paper suggesting that early hormonal therapy (HT) prolongs survival over delayed treatment for advanced non-metastatic (M-0) and traditional D-2 patients (54). This large study included 938 patients with M-0, M-X, or M-1 prostate cancer, 469 of whom received hormonal therapy immediately versus 465 men who received hormones only when they became symptomatic. By stage, in approximately 55% in both treatment arms patients had non-metastatic (M-0) disease, about 20% were staged as M-X because they did not have a bone scan but had other suggestion of metastatic disease and approximately 25% had traditional (D-2) metastatic disease.

It is interesting that for the deferred hormonal therapy patients, although 181 (39%) were treated for bone pain progression, 159 (34%) men were treated for local progression. The impact of immediate versus delayed HT on morbidity is striking. Patients who received delayed HT had higher rates of pathologic fracture, cord compression, ureteral obstruction, extraskeletal metastases, and need for TURP, all of which are very clinically relevant.

Regarding the death rate from prostate cancer, 67% of the patients who died, died of prostate cancer. Interestingly, this compares to only 41% of men who died of prostate cancer in the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG) studies (55) and illustrates that as men are remaining healthier longer, the impact of prostate cancer death in the current era is greater. Cancer-specific survival was superior ( $p=0.02$ ) in the immediate HT arm for all patients and there was even a more pronounced benefit for immediate HT in the subset of patients with M0 disease ( $p<0.001$ ), which may be somewhat analogous to many current patients with PSA recurrence after prior local therapy. Aside from this extrapolation, this study provides fairly compelling evidence in favor of early hormonal therapy for true metastatic disease. The authors conclude by stating, "The survival data are perhaps the first clear evidence from a comparative study that early hormone treatment has an effect on mortality." Aside from this landmark finding, the benefits of immediate HT regarding major morbidity such as cord compression cannot be overemphasized.

Aside from these Medical Research Council data regarding the value of early hormonal therapy, there is other supporting evidence. A reanalysis of the VACURG data suggests a survival advantage for younger patients with stage D disease and high-grade (Gleason score 7-10) tumors who undergo androgen ablation therapy at the time of diagnosis (56). Furthermore, in a retrospective review of 68 patients with stage D disease, delayed treatment resulted in a significantly ( $p=0.0087$ ) shorter median interval to the appearance of bone metastases than did early intervention with orchietomy or exogenous antiandrogen therapy (43 months versus 100 months). The median period from diagnosis to death was 90 months in the delayed treatment group and 150 months in the immediate treatment group (57). Another study of patients with stage D-1 prostate cancer who had undergone bilateral pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy demonstrated a disease progression rate of only 10% in 162 patients who underwent immediate orchietomy, compared with 50% in 104 patients who received delayed orchietomy or other forms of adjuvant treatment ( $p<0.0001$ ). Five

and 10-year nonprogression rates for patients who underwent immediate orchiectomy were 84% and 80%, respectively, compared with 48% and 38%, respectively, for patients who did not undergo immediate orchiectomy (58).

Most recently, Messing et al. (59), from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) reported a multicenter, randomized trial of immediate versus delayed hormonal therapy in patients who had stage D-1 (Tany N1-3, M0) prostate cancer after radical prostatectomy. In 98 men who were randomized between 1988 and 1992, the progression rates and cancer-specific survival strongly favored immediate hormonal therapy. Specifically, the cancer-specific death rate was 4.3% in the immediate group vs. 30.8% in the delayed group at the 7.2 year mean follow-up. Corresponding progression rates were 8.7% and 55.8%, respectively.

Despite this encouraging news that early hormonal therapy prolongs survival, the concern is the unknown effect of years of hormonal therapy use. One recent concern is that osteoporosis may result, as well as the more well established hot flashes, sexual dysfunction, and loss of muscle mass. Although one study has suggested that osteoporosis does result from long-term androgen withdrawal (60), our group and others are studying this in a prospective manner, and early results suggest that hormonal therapy patients do not have significantly lower bone mineral densities than age-matched control patients (61).

## **NEW TREATMENT CONCEPTS - ANTIANDROGENS ALONE**

The concept of using oral-only antiandrogen therapy to treat metastatic or advanced prostate cancer is not new (64). The classic teaching over the last decade has been that monotherapy with antiandrogens alone provide an inferior survival compared to traditional hormonal therapy for men with traditional (D-2) metastatic prostate cancer (64). With the stage migration to fewer cases of traditional D-2 disease and the emergence to use of hormonal therapy for nontraditional “less” advanced metastatic disease (i.e. D-1, T-3, T-4) and PSA-only recurrence, this oral-only monotherapy is being revisited (65,66).

Bicalutamide and flutamide have been more widely studied in this regard (64). Bicalutamide has typically been used at a dose of 150 mg daily (64) while flutamide has been used at varying doses and has commonly been combined with finasteride (65). More study with longer follow-up is necessary to determine the efficacy of these approaches.

## **Survival in Metastatic Prostate Cancer and Hormone Refractory Disease**

The median survival of patients with traditional metastatic prostate cancer treated with androgen ablation is approximately 3 years, although there is wide variation depending on the severity of metastatic disease (67). Furthermore, in the late 1990's many more patients have very early or occult metastatic disease with fewer metastases and survival of 5 to 15 years is common.

A decline in PSA level indicates a response to hormonal therapy. In patients who had bone pain at the start of hormonal therapy, the vast majority will have dramatic, rapid, complete relief of this pain. Patients who do not respond to initial hormonal therapy should have the level of serum testosterone measured to ensure that it is indeed at castrate level (67). A subsequent increase in PSA level or return of symptoms, including bone pain, is an indicator of tumor progression. At the point, the patients have hormone refractory prostate cancer (HRPC) or what some clinicians also call stage D3 disease. This is the stage of prostate cancer most commonly associated with painful bone metastases. Treatment of HRPC includes withdrawal of antiandrogens for those patients on combination hormonal therapy (45), a different antiandrogen or other second line hormonal therapy, cytotoxic chemotherapy, and/or radiopharmaceutical agents to treat symptomatic bone pain.

Adenocarcinoma of the prostate is resistant to most chemotherapeutic regimens, but trials of single-and multiple-agent chemotherapy for HRPC are ongoing (67). The evaluation of chemotherapy treatment response in HRPC has been a major problem both for investigators and clinicians. The majority of patients have disease confined to bone, a site not readily amenable to objective response assessment. Bone scan response assessment is complicated

by the slow improvements in true responders and the difficulty in distinguishing improvement from progression, both of which may appear as an increase in signal intensity. Similarly, evaluation of soft-tissue disease, which may comprise only a minority of patients, is also difficult. Biochemical responses may be inferred from declines in PSA; however, it is difficult to know whether PSA response reflects true reduction in tumor bulk or some direct effect of treatment on the production of this serum marker. In addition, there have been attempts to quantify disease-related symptomatology using symptom score tools and quality-of-life (QOL) scales, although these instruments are still being validated.

Survival and progression-free survival remain important endpoints in the setting of randomized, controlled studies. However, there is no accepted standard therapy for HRPC and no drug to date has demonstrated a survival advantage over other acceptable therapies. Objective responses occur infrequently and are difficult to define given the heterogeneity of tissue involved by the disease. For these reasons, disease palliation and pain control are now accepted endpoints and are recognized by the FDA with regard to prostate cancer treatments. Mitoxantrone, a chemotherapeutic agent similar to adriamycin, was FDA-approved in the late 1990's for HRPC in combination with prednisone or hydrocortisone and is effective in palliation of bone pain, although a survival benefit has not been demonstrated (68,69). Aside from mitoxantrone and glucocorticoids, current trials are focusing on ketoconazole, estramustine, vinblastine, and suramin (67). The combination of etoposide and estramustine is an active but fairly toxic regimen (70). These other chemotherapies may also have some effect on bone pain in patients who respond.

To treat painful bone metastases, there are also now two FDA-approved radioactive pharmaceuticals: strontium-89 and samarium-153-lexidronam. Strontium-89 is a beta-radiation emitting medication that is injected intravenously and follows the same biologic pathway as the mineral calcium (71). It is taken up by the body's skeletal system, to a greater degree by the cancerous areas in the bone than by normal areas. This absorption of the radioactive agent may kill some cancerous cells, but it specifically

works to reduce bone pain, although the mechanism of action is unclear. Patients usually begin to notice a reduction in pain between 10 and 20 days after the injection. Pain reduction lasts from 4 to 15 months, but on average about 6 months. If the pain returns, the patient can get another injection as often as every 3 months. Multiple clinical trials involving more than 500 patients found about 10% to 50% had complete or dramatic response, with bone pain completely or virtually eliminated (71). A partial or complete response was reported by 20% to 97% of patients in the different studies. On average, 80% of the men reported a partial or complete response rate. In other words, most of the men got some relief.

Samarium-153-lexidronam has also undergone large-scale controlled testing in the United States and Europe (72). Like strontium-89, there was improvement of pain in the majority of patients and relatively rapid onset of action, specifically within one week for many patients. The duration of pain control is variable, but a single samarium-153-lexidronam injection typically was effective for 3 to 4 months. Both strontium-89 and samarium-153-lexidronam may affect bone marrow function principally in the form of decreased platelet counts, but this side effect is relatively mild and reversible.

## CONCLUSIONS

The paradigm of advanced or metastatic prostate cancer should include not only those patients with widely disseminated metastatic disease but also those with a significant chance of progression and risk of death from prostate cancer, including those with stage D-1 (N-1 to N-3), T-4, and T-3 disease and those with less clearly demarcated stages (MX and M-0) at which primary treatment has failed. Increasing numbers of patients diagnosed with advanced prostate cancer enter treatment long before the development of bony metastases.

It is now recognized that early androgen ablation has the potential to markedly delay the onset of disease progression in patients with advanced prostate cancer, thereby allowing a longer symptom-free interval and a potentially better quality of life. The use of a LH-RH agonist, alone or combined with an

antiandrogen, is more acceptable to patients than is orchietomy; it also is not associated with cardio-toxicity, and, therefore, has become the preferred method of androgen ablation in patients with advanced prostate cancer.

Debate continues regarding the clinical value of CHT; there is conflicting evidence that combination therapy results in improved response and survival rate. There is also concern about the known and unknown effects of years of hormonal therapy use, including the potential for resultant osteoporosis. Thus, intermittent hormonal therapy and other nontraditional approaches such as antiandrogens alone has become an area of research focus in recent years. Hormone refractory prostate cancer

(HRPC) remains a challenge. No agent has been proven to prolong survival although, mitoxantrone chemotherapy and the radiopharmaceuticals strontium-89 and samarium-153 have proven palliative benefit. Goals of future study must include a determination of the most effective treatment approaches using hormonal and other therapies that demonstrate the greatest efficacy and the least detriment for the patient.

---

*The opinions and assertions contained herein are the private views of the authors and are not to be construed as reflecting the views of the U.S. Army or the Department of Defense.*

## REFERENCES

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1999, CA. Cancer J Clin, 49: 6-30, 1999.
2. Stephenson, RA: Population-based prostate cancer trends in the PSA-era: Data from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) Program. 1998 Monographs in Urology, 19: 1-19, 1998.
3. Moul JW: Treatment options for prostate cancer: Part I-Stage, grade, PSA, and changes in the 1990's. Am J Managed Care, 4: 1031-1036, 1998.
4. Huggins C, Hodges CV: Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res, 1: 293-297, 1941.
5. Crawford ED: Changing concepts in the management of advanced prostate cancer. Urology, 44: 67-74, 1994.
6. Moul JW: Contemporary hormonal management of advanced prostate cancer: Oncology, 12: 499-505, 1998.
7. Moul JW: A better definition of advanced prostate cancer for today's patients. Contemp Urol, 9: 15-31, 1997.
8. Ziada AM, Crawford ED: Advanced prostate cancer. Prostate Cancer and Prost Dis, 2: 21-26, 1999.
9. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. JAMA, 271: 368-374, 1994.
10. Moul JW: Rising PSA after local therapy failure: immediate vs. deferred treatment. Oncology, 13: 985-999, 1999.
11. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW: Prostate specific antigen: A decade of discovery – What we have learned and where we are going. J Urol, 162: 293-306, 1999.
12. Yu H, Diamandis EP, Prestigiacomo AF, Stamey TA: Ultrasensitive assay of prostate-specific antigen used for early detection of prostate cancer relapse and estimation of tumor-doubling time after radical prostatectomy. Clin Chem, 41: 430-434, 1995.
13. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC: Prostate specific antigen after anatomical radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. Urol Clin North Am, 24: 395-406, 1997.
14. Critz FA, Levinson AK, Williams WH, Holladay DA: Prostate-specific antigen nadir: the optimum level after irradiation for prostate cancer. J Clin Oncol, 14: 2893-2900, 1996.
15. Shipley WU, Thames HD, Sandler HM, Hanks GE, Zietman AL, Perez LA, Kuban DA, Hancock SL, and Smith CD: Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: A multi-institu-

- tional pooled analysis. *JAMA*, 281: 1598-1604, 1999.
16. ASTRO Consensus Panel: Consensus Statement: Guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 37: 1035-1041, 1997.
  17. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*, 281: 1591-1597, 1999.
  18. Scher HI: Management of prostate cancer after prostatectomy: Treating the patient, not the PSA. *JAMA*, 281: 1642-1645, 1999.
  19. Partin AW, Piantadosi S, Sanda MG, Epstein JI, Marshall FF, Mohler JL, Brendler CB, Walsh PC, Simons JW: Selection of men at high risk for disease recurrence for experimental adjuvant therapy following radical prostatectomy. *Urology*, 45: 831-838, 1995.
  20. Bauer JJ, Connelly RR, Seterhenn IA, Deausen J, Srivastava S, McLeod DG, Moul JW: Biostatistical modeling using traditional preoperative and pathological prognostic variables in the selection of men at high risk for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*, 159: 929-933, 1998.
  21. Bauer JJ, Sesterhenn IA, Mostofi FK, McLeod DG, Srivastava S, Moul JW: Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer patients. *J Urol*, 156: 1511-1516, 1996.
  22. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AMF, Wheeler TM, Scardino PT: A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 90: 766-771, 1998.
  23. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Kaplan I, Beard CJ, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Wein A, Coleman CN: Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol*, 17: 168-172, 1999.
  24. Cox LE, Crawford ED: Estrogens in the treatment of prostate cancer. *J Urol*, 154: 1991-1998, 1995.
  25. Santen RJ: Endocrine treatment of prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 75: 685-689, 1992.
  26. Sharifi R, Soloway M: Clinical study of leuprolide depot formulation in the treatment of advanced prostate cancer. The Leuprolide Study Group. *J Urol*, 143: 68-71, 1990.
  27. Sharifi R, Hudson P, Stein B: Leuprolide acetate 22.5 mg 12-week depot formulation in the treatment of patients with advanced prostate cancer. *Clin Ther*, 18: 647-657, 1996.
  28. Sarosdy MF, Schellhammer PF, Sharifi R, Block NL, Soloway MS, Venner PM, Patterson AL, Vogelzang NJ, Chodak GW, Klein EA, Schellenger JJ, Kolvenbag GJ: Comparison of Goserelin and leuprolide in combined androgen blockade therapy. *Urology*, 52: 82-88, 1998.
  29. Fowler JE, Gottesman JE, Bardot SF, Reid F, Andriole GL, Bernhard PH, Rivera-Ramirez I, Libertino JA, Soloway MK: Duros™ leuprolide implantable therapeutic system in patients with advanced prostate cancer: 14-month results of a phase I/II dose-ranging study. *J Urol*, 161(suppl.4): 300 (abstract #1155), 1999.
  30. Garnick MB, Tomera K, Campion M, Kula B: Abarelix-depot (A-D), a sustained-release (SR) formulation of a potent GnRH pure antagonist in patients with prostate cancer: Phase II clinical results and endocrine comparison with superagonists lupron and zoladex. *J Urol*, 161(suppl.4): 340 (abstract #312), 1999.
  31. Oefelein MG: The duration of action after 3-months Luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist chronically administered in men with advanced stage prostate cancer: a phase II assessment. *J Urol*, 161(suppl.4): 296 (abstract #1139), 1999.
  32. Cassileth BR, Soloway MS, Vogelzang NJ, Schellhammer PS, Seidmon EJ, Hait HI, Kennealey GT: Patients' choice of treatment in stage D prostate cancer. *Urology*, 33(suppl.): 57-62, 1989.
  33. Labrie F, Dupont A, Belanger A, Giguere M, Lacoursiere Y, Emond J, Monfette G, Bergeron

- V: Combination therapy with flutamide and castration (LH-RH agonist or orchietomy) in advanced prostate cancer: a marked improvement in survival. *J Steroid Biochem*, 23: 833-841, 1985.
34. Janknegt RA, Abbou CC, Bartoletti R, Bernstein-Hahn L: Orchietomy and nilutamide or placebo as treatment of metastatic prostatic cancer in a multinational double-blind randomized trial. *J Urol*, 149: 77-83, 1993.
  35. Eisenberger MA, Crawford ED, Wolf M, Blumenstein B, McLeod DG, Benson R, Dorr FA, Benson M, Spaulding JT: Prognostic factors in stage D2 prostate cancer; important implications for future trials: results of a cooperative intergroup study (INT.0036). The National Cancer Institute Intergroup Study #0036. *Semin Oncol*, 21: 613-619, 1994.
  36. McLeod DG, Crawford ED, DeAntoni EP: Combined androgen blockade: The gold standard for metastatic prostate cancer. *Eur Urol*, 32(suppl.3): 70-77, 1997.
  37. Denis LJ, Keuppens F, Smith PH, Whelan P, de Moura JL, Newling D, Bono A, Sylvester R: Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC phase III trial 30853. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group and the EORTC Data Center. *Eur Urol*, 33: 144-151, 1998.
  38. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, Blumenstein BA, Davis MA, Goodman PJ: A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostate cancer. *N Engl J Med*, 321: 419-424, 1989.
  39. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, Miller G, McLeod DG, Loehrer PJ, Wilding G, Sears K, Culkin DJ, Thompson IM Jr, Bueschen AJ, Lowe BA: Bilateral orchietomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 339: 1036-1042, 1998.
  40. Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, Naylor EM, Whiting GW, Ernstoff MS, Ross SD: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: A meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urology*, 49: 71-78, 1997.
  41. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomized trials with 3283 deaths in 5710 patients. *Lancet*, 346: 265-269, 1995.
  42. Bertagna C, DeGery A, Huchner M, Francois JP, Zanirato J: Efficacy of the combination of nilutamide plus orchietomy in patients with metastatic prostate cancer: a meta-analysis of seven randomized, double-blind trials (1056 patients). *Br J Urol*, 73: 396-402, 1994.
  43. Bennett CL, Tosteson TD, Schmitt B, Weinberg PD, Ernstoff MS, Ross SD: Maximum androgen-blockade with medical or surgical castration in advanced prostate cancer: A meta-analysis of nine published randomized controlled trials and 4128 patients using flutamide. *Prostate Cancer and Prost Dis*, 2: 4-8, 1999.
  44. Schellhammer PF, Sharifi R, Block NL, Soloway MS, Venner PM, Patterson AL, Sarosdy MF, Vogelzang NJ, Schellenger JJ, Kolvenbag GJ: Clinical benefits of bicalutamide compared with flutamide in combined androgen blockade for patients with advanced prostatic carcinoma: final report of a double-blind, randomized multicenter trial. Casodex Combination Study Group. *Urology*, 50: 330-336, 1997.
  45. Moul JW, Srivastava S, McLeod DG: Molecular implications of the antiandrogen withdrawal syndrome. *Semin Urol*, 13: 157-163, 1995.
  46. Adolfsson J: Deferred treatment of low grade stage T3 prostate cancer without distant metastases. *J Urol*, 149: 326-329, 1993.
  47. Zincke H, Fleming TR, Furlow WL, Myers RP, Utz DC: Radical retropubic prostatectomy and pelvic lymphadenectomy for high-stage cancer of the prostate. *Cancer*, 47: 1901-1910, 1981.
  48. Andros EA, Daneshari F, Crawford ED: Neoadjuvant hormonal therapy in stage C adenocarcinoma of the prostate. *Clin Invest Med*, 16: 510-515, 1993.
  49. Soloway MS, Hachiya T, Ruiz HE, Gomez CC, Civantos F: Significance of androgen deprivation prior to radical prostatectomy, with special reference to prostate specific antigen. *World J Urol*, 11: 221-226, 1993.

50. Soloway MS, Sharifi R, Wajsman Z, McLeod D, Wood DP Jr, Puras-Baez A: Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxM0) prostate cancer. The Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group. *J Urol*, 154: 424-428, 1995.
51. Pilepich MV, Krall JM, al-Sarraf M, John MJ, Doggett RL, Sause WT, Lawton CA, Abrams RA, Rotman M, Rubin P: Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: A randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology*, 45: 616-623, 1995.
52. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, Lawton CA, Gallagher MJ, Mesic JB, Hanks GE, Coughlin CT, Porter A, Shipley WU, Grignon D: Phase III trial of androgen suppression using Goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group protocol 85-31. *J Clin Oncol*, 15: 1013-1021, 1997.
53. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Gil T, Collette L, Pierart M: Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med*, 337: 295-300, 1997.
54. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group: Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. *Br J Urol*, 79: 235-246, 1997.
55. Byar DP: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. *Cancer*, 32: 1126-1130, 1973.
56. Kozlowski JM, Ellis WJ, Grayhack JT: Advanced prostatic carcinoma. Early versus late endocrine therapy. *Urol Clin North Am*, 18: 15-24, 1991.
57. Kramolowsky EV: The value of testosterone deprivation in stage D1 carcinoma of the prostate. *J Urol*, 139: 1242-1244, 1988.
58. Zincke H: Extended experience with surgical treatment of stage D1 adenocarcinoma of prostate. Significant influences of immediate adjuvant hormonal treatment (orchietomy) on outcome. *Urology*, 33(suppl.): 27-35, 1989.
59. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D: Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with nodepositive prostate cancer. *NEJM*, 341: 1781-1788, 1999.
60. Daniell HW: Osteoporosis after orchietomy for prostate cancer. *J Urol*, 157: 439-444, 1997.
61. Preston DM, Torrens JI, Duncan WE, McLeod DG: Evaluation of bone mineral density in men receiving total androgen blockade therapy for prostate cancer: preliminary results. *J Urol*, 157(suppl.): 335 (abstract #1310), 1997.
62. Klotz LH, Herr HW, Morse MJ, Whitmore WF Jr.: Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer. *Cancer*, 58: 2546-2250, 1986.
63. Gleave M, Goldenberg SL, Bruchovsky N, Rennie P: Review: Intermittent androgen suppression for prostate cancer: rationale and clinical experience. *Prostate Cancer and Prost Dis*, 1: 289-296, 1998.
64. Schroder FH: Antiandrogens as monotherapy for prostate cancer. *Eur Urol*, 34(suppl.3): 12-17, 1998.
65. Fleshner NE, Trachtenberg J: Combination finasteride and flutamide in advanced carcinoma of the prostate: Effective therapy with minimal side effect. *J Urol*, 154: 1642-1646, 1995.
66. Andriole G, Lieber M, Smith J, Soloway M, Schroeder F, Kadmon D, DeKernion J, Rajfer J, Boake R, Crawford D: Treatment with finasteride following radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology*, 45: 491-497, 1995.
67. Waselenko JK, Dawson NA: Management of progressive metastatic prostate cancer. *Oncology*, 11: 1551-1567, 1997.
68. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC: Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or

- prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: A Canadian randomized trial with palliative endpoints. *J Clin Oncol*, 14: 1756-1764, 1996.
69. Kantoff PW, Conaway M, Winer E: Hydrocortisone with and without mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer: Preliminary results from a prospective randomized cancer and leukemia Group B (9182) comparing chemotherapy to best supportive care. *Pro Am Soc Clin Oncol*, 14: 1748, 1996.
70. Pienta KJ, Redman B, Hussain M, Cummings G, Esper PS, Appel C, Flaherty LE: Phase II evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone refractory adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Oncol*, 12: 2005-2012, 1994.
71. Crawford ED, Kozlowski JM, Debruyne FM, Fair WR, Logothetis CJ, Balmer C, Robinson RG, Porter AT, Kirk D: The use of strontium-89 for palliation of pain from bone metastases associated with hormone-refractory prostate cancer. *Urology*, 44: 481-485, 1994.
72. Collins C, Eary JF, Donaldson G, Vernon C, Bush NE, Petersdorf S, Livingston RB, Gordon EE, Chapman CR, Appelbaum FR: Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma: A phase I/II trial. *J Nucl Med*, 34: 1839-1844, 1993.

*Received: September 30, 1999*

*Accepted: October 5, 1999*

---

**Correspondence address:**

Judd W. Moul, M.D.  
Department of Surgery, USUHS / CPDR  
1530 E. Jefferson Street  
Rockville, Maryland, 20852, USA  
Fax: ++ (1) (240) 453-8912  
E-mail: jmoul@cpdr.org

## **VASECTOMY REVERSAL IN THE ERA OF INTRACYTOPLASMIC SPERM INJECTION (ICSI): INDICATIONS AND TECHNIQUE**

EMANUEL E. GOTTENGER, HARRIS M. NAGLER

Department of Urology, Beth Israel Medical Center, University Hospital and Manhattan Campus for the Albert Einstein College of Medicine, New York, NY, USA

### **ABSTRACT**

Vasectomy is an effective method of permanent contraception that has gained popularity in many countries during the last decade. Approximately one-half million men per year undergo this procedure in the United States. Between 2 to 6% percent of vasectomized men will request vasectomy reversal later in their lives. Microsurgical vasovasostomy and vasoepididymostomy are the primary surgical techniques used today for vasectomy reversal. These procedures are highly successful in the hands of experienced microsurgeons.

Success after vasectomy reversal depends on several factors including the length of the interval between the vasectomy and the reversal, the experience of the surgeon, and other pre-operative and intra-operative factors. Alternative surgical techniques for reconstruction, including the use of lasers and fibrin tissue glue, are currently under investigation. Also, with the recent advances in the field of in vitro fertilization (IVF) and the development of intracytoplasmic sperm injection (ICSI), some have advocated the use of this technique to treat all types of male infertility, regardless of etiology. Recent cost-effective analyses showed that microsurgical reconstruction is a more cost-effective approach for the treatment of obstructive azoospermia after a vasectomy thus, it remains as the treatment of choice for vasectomized men who wants to re-establish fertility.

Postoperative patency is generally achieved by six months after a vasovasostomy and by twelve months after a vasoepididymostomy. Patients should be followed for approximately six months to one year after reconstruction, depending on the procedure performed, before further treatment. Complications are similar to those related to scrotal surgery: scrotal hematoma, swelling and infection. Twelve percent of patients with initial patency after vasovasostomy and 25% with an initial patent anastomosis after vasoepididymostomy will develop a late obstruction within 14 months of the surgical reconstruction. Repeat reconstruction is a viable option in these cases. Since failures are common after repeat procedures, intraoperative and postoperative sperm cryopreservation is recommended.

In the current era of IVF advancements and ICSI, microsurgical vasectomy reversal remains the standard of care for patients who want to re-establish fertility after vasectomy.

**Key words:** infertility, vasectomy, reversal, surgery, ICSI  
**Braz J Urol, 26: 146-155, 2000**

### **INTRODUCTION**

Vasectomy is an effective method of permanent contraception that has gained popularity in many countries during the last decade. It has been estimated than more than thirty million couples worldwide are using this form of birth control (1). Thirteen percent of all married couples in the United States rely on

vasectomy for contraception (2) and approximately one-half million men per year undergo this procedure. However, the divorce rate in the United States has remained high and stable at approximately 50%. The high divorce rate is the major factor contributing to the fact that 2 to 6% of vasectomized men request vasectomy reversal (3). Vasectomy reversal is generally performed with the microsurgical technique and

involves reconstruction of the male reproductive tract in order to bypass the area of obstruction created during the vasectomy. This may be accomplished with a microsurgical vasovasostomy alone or may require vasoepididymostomy. The following article reviews the current indications, techniques, and outcomes of vasectomy reversal, as well as, the alternatives in the era of in vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI).

## INDICATIONS FOR VASECTOMY REVERSAL

Vasectomy represents the leading cause of infertility for men with ductal obstruction and the most common indication for vasectomy reversal is the treatment of infertility in this population. A large multicenter study by the Vasovasostomy Study Group (4) revealed that more than 2/3 of patients underwent vasectomy reversal because of divorce or remarriage. Other reasons include the death of a spouse or child, change in religious belief, change of opinion regarding family size, and the desire to regain masculinity or fertility for the future (5,6).

Another rare indication for vasectomy reversal is for the treatment of the postvasectomy pain syndrome, which has been reported to occur in as low as 3 to 8% and as high as 33% of patients after a vasectomy (7). The pathogenesis of this pain remains poorly understood. Although Myers et al (7) reported pain relief in 84% of patients after vasectomy reversal, the surgical management of this entity remains controversial and should be reserved as a last resort when all other forms of treatment have failed (6).

Patients with associated epididymal obstruction not caused by a previous vasectomy (i.e. congenital, infectious, inflammatory or traumatic) or with absence of fluid, sperm, or both in the testicular portion of the vas at the time of vasectomy reversal, will require a vasoepididymostomy (6).

Although vasectomy reversal has a high degree of success, vasectomy should be considered a permanent form of contraception. Therefore, individuals requesting a vasectomy should be appropriately counseled. Characteristics associated with increased risk of requesting a vasectomy reversal are age

younger than 30 years, few or no children, religion that condemns sterilization and interest in surgical reversal or sperm banking at the time of vasectomy (8). A recent retrospective analysis by Potts et al. (5) also revealed that a younger age at time of vasectomy (less than 30 years old) was significantly associated with increased incidence of vasectomy reversal. Unfortunately, we are unable to reliably identify patients likely to request a reversal in the future. This is an area that needs further investigation.

## PROGNOSTIC FACTORS TO PREDICT SUCCESS OF VASECTOMY REVERSAL

### Duration of Obstructive Interval

Silber noted that there was an inverse relationship between the duration of the obstructive interval (time since the vasectomy until attempted reconstruction) and the patency and pregnancy rates (9). This was subsequently confirmed in a large multicenter study published by the Vasovasostomy Study Group (4). When the obstructive interval was less than three years, patency and pregnancy rates of 97% and 76% were achieved. From four to eight years, the patency and pregnancy rates were 88% and 53%, respectively. From nine to fourteen years, the patency and pregnancy rates were 79% and 44%. Finally, when reconstruction was performed more than 15 years after vasectomy rates of 71% and 30%, respectively, were achieved.

### Intraoperative Observations

In the same study, the characteristics of the fluid in the testicular portion of the vas at the time of vasovasostomy have been shown to be of prognostic value. When clear fluid with motile intravasal sperm was observed, 94% of patients had a return of sperm to the ejaculate compared with only 60% of those patients with no sperm in the vasal fluid. Even in the absence of sperm, the physical characteristics of the fluid in the testicular portion of the vas correlated with the likelihood of success. If the fluid was watery, the authors demonstrated an 80% patency and 45% pregnancy rate after vasovasostomy. Thick,

white, or “toothpastelike” fluid in the proximal vas indicated a poor prognosis (4). In the latter case a vasoepididymostomy would then be indicated. The absence of any fluid in the proximal vas at the time of reversal has generally been accepted as an indication for a vasoepididymostomy. However, recently, Sharlip (10) reported return of sperm in the ejaculate after vasovasostomy in 80% of males without fluid in the vas at the time of vasectomy reversal. Until further studies reveal similar findings, these results should be viewed with caution.

A sperm granuloma, which results from leakage of sperm at the vasectomy site, allows the release of pressure from the epididymis thus decreasing the risk of epididymal tubule rupture, subsequent scarring and the development of proximal epididymal obstruction. Although the presence of a sperm granuloma has been associated with better outcome (6), the Vasovasostomy Study Group found no beneficial effect (4) and consequently the prognostic significance of this factor remains unclear. The lack of clear reproducible criteria for sperm granuloma adds to further confusion regarding its potential beneficial impact.

The site of the anastomosis during a vasoepididymostomy has been correlated to the post-operative pregnancy rate. Silber (11) reported a 72% pregnancy rate for patent vasoepididymostomy performed at the level of the corpus epididymis as opposed to only 43% for anastomosis done at the level of the caput epididymis. Schlegel & Goldstein (12) found a similar trend, although it did not reach statistical significance.

### **Preoperative Observations**

Witt et al. (13) determined that the length of the proximal vasal remnant, when measured preoperatively, accurately predicted the presence of sperm in the vasal fluid. They showed that 94% of patients with a vasal remnant greater than 2.7 cm had whole sperm in the vasal fluid. Conversely, 85% of patients with a vasal remnant shorter than 2.7 cm had no sperm in the vasal fluid. This observation is difficult to employ in the preoperative setting. However, a man with a long palpable vasal segment without epididymal

nodularity and less than 5 years of obstruction, is likely to have sperm in the proximal vas. Another area of controversy is the presence of antisperm antibodies after vasectomy. Some studies showed decreased fertility potential and pregnancy rates with the presence of increased titers of sperm antibodies in serum (14-16). Others reveal conflicting results regarding the effects of IgG versus IgA antisperm antibodies on fertility (6). Approximately 50% of post-vasectomy patients have measurable titers of serum antisperm antibodies, but the majority is fertile after vasectomy reversal (17). Due to the ongoing controversy and the proven fertility of many patients in the presence of antisperm antibodies, we do not recommend the determination of antisperm antibodies status before vasectomy reversal (6). Antisperm antibodies may be measured after reversal when persistent asthenospermia or sperm agglutination is observed in patients with good sperm counts. When this occurs, patients are counseled to proceed with in vitro fertilization as this has been demonstrated to be successful in the presence of antisperm antibodies (18).

### **Experience**

Finally, the microsurgical experience of the surgeon may be the most important factor predictive of the success of vasectomy reversal. Nagler & Belker demonstrated that surgeons who performed microscopic vasovasostomy without practice had a 53% patency rate as opposed to an 89% patency rate for those surgeons with previous laboratory microsurgical training. Laboratory and clinical practice are mandatory to obtain good outcomes (6).

### **ALTERNATIVE SURGICAL TECHNIQUES FOR RECONSTRUCTION**

Due to the time-consuming and challenging nature of microsurgical vasectomy reversal, many surgeons have developed new techniques in an attempt to decrease the operative time and technical difficulties associated with these procedures. These developments include laser-assisted vasovasostomy and vasoepididymostomy, where both neodymium:

yttrium-aluminium-garnet and CO<sub>2</sub> lasers are used to perform the anastomosis (laser welding) (19,20). Laser tissue soldering has also been used to perform the anastomosis. In this technique a protein solder composed of albumin, sodium hyaluronate, and indocyanine green dye, is activated by a specific wavelength of laser energy (21). Another new technique is the use of fibrin tissue glue as a replacement for suture anastomosis (22). Although some of these new techniques have reported patency rates up to 90% (21), they remain investigational and until more studies are performed their clinical use is only anecdotal.

### **ALTERNATIVES TO RECONSTRUCTION: SPERM ACQUISITION WITH IN VITRO FERTILIZATION**

In recent years major improvements have been made in the treatment of infertility. In vitro fertilization, although very successful in the treatment of certain types of infertility, has not been an effective modality for male factor infertility because of the poor fertilization rates achieved with abnormal semen analyses. It was not until the development of intracytoplasmic sperm injection (ICSI), the ability to inject a single sperm into the ooplasm of an ovum, that in vitro fertilization became a viable option for the treatment of male infertility. The first pregnancies from these procedures were reported by Palermo et al in 1992 (23). Due to the success of this technique utilizing sperm acquired from essentially all sites within the male reproductive system, its use has been suggested to treat all types of male infertility regardless of etiology, including obstructive azoospermia after a vasectomy.

Recently, Pavlovich & Schlegel (2) performed a cost-effectiveness analysis between vasectomy reversal and sperm retrieval with ICSI. They showed that the cost-per-delivery after vasectomy reversal was U\$25,475 and after sperm retrieval with ICSI U\$72,521 and concluded that vasectomy reversal should be the recommended initial treatment for men requesting correction of ductal obstruction after vasectomy. In a similar analysis, Kolettis & Thomas (24) compared microsurgical vasoepididymostomy

**Table 1 - Cost per newborn**

Authors	VR	ICSI
Pavlovich & Schlegel (ref. 2)	U\$ 25,475	U\$ 72,521
Kolettis & Thomas (ref. 24)	U\$ 31,099	U\$ 51,024
Donovan et al. (ref. 42)	U\$ 14,892	U\$ 35,570

VR: Vasectomy reversal (includes microsurgical vasovasostomy, vasoepididymostomy, or a combination of both).

ICSI: Sperm retrieval plus in vitro fertilization with Intracytoplasmic Sperm Injection.

with microsurgical sperm aspiration with ICSI for the treatment of epididymal obstruction secondary to vasectomy. The pregnancy rate, delivery rate and cost-per-newborn were 44%, 36% and U\$31,099, respectively for vasoepididymostomy and 56%, 29% and U\$ 51,024 for microsurgical sperm aspiration with ICSI (See Table-1). They concluded that microsurgical vasoepididymostomy is at least as successful as and more cost-effective than microsurgical sperm aspiration and ICSI. The authors of these two studies also recommended sperm aspiration and cryopreservation at the time of the surgical reconstruction that could potentially be used for ICSI in the event of persistent azoospermia after failed reversal.

The previous data confirms that primary microsurgical reconstruction remains the treatment of choice for post-vasectomy men who wants to re-establish fertility. However, these studies do highlight the fact that patients have alternative therapies from which to choose.

### **SURGICAL TECHNIQUE**

The surgical technique to perform a vasovasostomy has advanced from a macrosurgical one-layer to a microsurgical two-layer anastomosis. Most studies using this latter approach have confirmed the superiority of microsurgical technique compared with the macrosurgical and loupe-magnified techniques (6). We believe that this represents the standard of care. However, microscopic vasovasostomy requires some level of expertise in

microsurgical technique by the operating surgeon in order to obtain high success rates. A detailed description of these techniques is beyond the scope of this review. We will only highlight some basic principles for a successful repair.

Vasovasostomy can be performed under local, regional or general anesthesia. A small vertical incision in the scrotum may be used to exteriorize the vasal ends if the site of vasectomy is easily identified. If this is not possible, then a longer vertical scrotal incision angled towards the external inguinal ring may be used to deliver the testis with an intact tunica vaginalis. This incision can be extended superiorly into the external inguinal ring, if needed, to reach a high vasectomy site or if a large vasal gap is encountered (6). Both ends of the vas are mobilized and then sharply incised to create a perpendicular cut. The perivasal vasculature should be preserved if possible to avoid injury to the vasal artery to minimize the potential for subsequent testicular atrophy (3). A small angiocatheter is used to aspirate any fluid that may efflux from the proximal (testicular end) vas and this is analyzed under the microscope for the presence of sperm. If sperm is visualized, a vasovasostomy is performed. If no sperm is found, this end can be barbotaged with 0.1 ml of saline while the convulated vas is milked. If no sperm is found after multiple samples are examined, a vasoepididymostomy should be performed (see above) if this is within the technical capability of the surgeon.

The patency of the distal or abdominal vas should be confirmed before proceeding with the microsurgical anastomosis. A 24-gauge angiocatheter is inserted into this end of the vas and 5 ml of dilute methylene blue is injected. The bladder is then catheterized. The return of blue-stained urine confirms the patency of the distal reproductive tract. On the contralateral side, patency can be confirmed by instilling saline. If obstruction is present, fluid cannot be instilled and a formal radiologic vasography must be performed (6).

Two microsurgical methods of anastomosis can be used for a vasovasostomy: the two-layer technique and the modified one-layer technique. The two-layer technique offers great precision in approximating the lumen of each end of the vas deferens and can

be useful when there is a significant difference in the size of the vasal lumen on both ends (6). The modified one-layer technique described by Sharlip & Belker (25,26) can be useful for patients in whom the muscularis of the testicular side is thin due to luminal dilatation making difficult to differentiate the mucosa from the muscularis. In this scenario a two-layer anastomosis can be difficult to achieve. Although many authors prefer the two-layer technique as compared to the one layer technique, its superiority has not been clearly established (27)

Based on the Vasovasostomy Study Group (4), the mean patency and pregnancy rates for vasovasostomy were 86% and 52%, respectively, for 1247 men studied over a nine year period. A recent surgical aid called "micro-dot technique" was reported by Goldstein (28). This maneuver helps the surgeon execute the anastomosis by mapping the planned suture points with microdots placed using a microtip marking pen. This aid does not change the overall technique but may be of assistance to some surgeons and enable precise suture placement during a two-layer repair. He reported patency and pregnancy rates of 99.5% and 64%, respectively (29).

Microsurgical vasoepididymostomy can be performed using mainly two methods of anastomosis: end-to-end, single tubule anastomosis, also known as Silber technique (30) and end-to-side, single tubule anastomosis, initially described by Fogedestam et al. (31) and Wagenknecht (32) and later popularized by Thomas (33). The former has been used for distal obstruction and when the vas deferens is short. The outer diameter of the epididymis is similar to that of the vas at this level making this procedure similar to a vasovasostomy of the convulated vas (3). The end-to-side anastomosis has been used when there is marked dilatation of the epididymis and the obstruction is on the epididymal head (proximal obstruction) and there is no compromise of the vasal length. This approach does not disturb the epididymal blood supply, is minimally traumatic to the epididymis and relatively bloodless.

The epididymis is examined under the microscope to identify the presumed area of obstruction. Once a dilated tubule is identified and open, fluid is aspirated with an angiocatheter and examined for

the presence of sperm. If no sperm is found, the tubule is closed and the procedure repeated more proximally. Once sperm are recognized, a sample should be taken for cryopreservation. The application of methylene blue to the cut surface of the vas enhances the visibility of the mucosa, which does not stain. This can also be done over the cut surface of the epididymis to clearly outline the cut edges of the epididymal tubules.

Microsurgical vasoepididymostomy is the most technically demanding procedure in urologic microsurgery. Its success is directly related to the experience of the surgeon and it should be performed only by well-trained microsurgeons. The reported patency rates after a vasoepididymostomy range from 50% to 80%. Goldstein has reported patency and pregnancy rates of 70% and 43%, respectively (3). Thomas has reported a patency rate of 66% and a pregnancy rate of 42%, with the end-to-side anastomotic technique. Recently, Berger (34) introduced a modification of the end-to-side technique called “triangulation vasoepididymostomy”. In this technique, three sutures are placed into the epididymal tubule prior to opening the tubule. After the sutures are placed, a tubulotomy is made. The epididymal fluid is examined, and if sperm are observed, an anastomosis is performed. Each of the two ends of each suture is then passed from inside out within the basal lumen. This results in invagination of the epididymal tubule into the basal lumen, creating a watertight 6-stitch anastomosis using only three sutures. This technique requires less operative time, is less technically demanding and uses fewer sutures. Berger reported a patency rate of 92%.

The success of all these procedures is based on several surgical principles (See Table-2)

**Table 2 - Surgical principles of vasectomy reversal (3)**

- 
- 1) Accurate mucosa to mucosa approximation
  - 2) Leak proof anastomosis
  - 3) Tension-free anastomosis
  - 4) Use of healthy mucosa and muscularis
  - 5) Preservation of adequate blood supply
  - 6) Use of good atraumatic anastomotic technique
- 

## Complications

Complications are similar to those of scrotal surgery: scrotal hematoma, swelling and infection. Testicular atrophy can result if there is injury to the internal spermatic artery and the basal collateral blood supply. Late complications of vasovasostomy include sperm granuloma (seen in 5% of cases), stricture and obstruction of the anastomotic site. Twelve percent of patients with initial patency after vasovasostomy and 25% with an initial patent anastomosis after vasoepididymostomy will develop a late obstruction within 14 months of the surgical reconstruction (35). Immediate or primary failure after reversal may indicate unrecognized epididymal obstruction, whereas late failure is likely the result of anastomotic compromise secondary to ischemia, poor mucosal apposition or sperm granuloma (6).

## Post-op management/Follow-up

Patency after a vasovasostomy is usually demonstrated by six months from surgery. Similarly, the mean interval to observation of motile sperm after vasoepididymostomy has been 5.9 months (35). Ninety four percent of patients, who eventually will have sperm in the ejaculate after vasectomy reversal, achieve this within 1 year of reconstruction. For this reason, no attempt at surgical re-intervention for persistent azoospermia after vasoepididymostomy should be done until that time, and patients should be followed expectantly for about one year. This does not represent a strict guideline since each case needs to be individualized for other intervening factors such as associated diseases, age of the partner, etc., which could mandate an earlier intervention.

## VARICOCELE AND VASOVASOSTOMY

The impact of a varicocele on the spermatogenesis of previously vasectomized men cannot be estimated. Some authors do not recommend performance of a varicocelectomy in conjunction with vasectomy reversal due to an increased risk of testicular atrophy or varicocele recurrence (3). They rec-

ommend an observation period of at least 6 months after vasectomy reversal in an attempt to improve collateral circulation across the anastomotic line. Others have performed varicocelectomy in conjunction with vasectomy reversal obtaining similar patency and pregnancy rates when compared with patients who underwent vasovasostomy alone (36). We do not recommend performance of simultaneous varicocelectomy and vasectomy reversal because the increased risk of testicular compromise and the unclear benefits of varicocelectomy on a previously fertile population.

## FAILURE AND RE-INTERVENTION

Persistent infertility after vasectomy reversal can be classified as:

### Immediate Technical Failure

Failure after initial reversal may be due to unrecognized epididymal obstruction at the time of vasectomy reversal (37).

### Late Technical Failure

Is caused by compromise of the anastomosis and complete vasal re-obstruction. The incidence of late obstruction occurring within 14 months of the initial surgical reconstruction has been reported to be 12% percent after vasovasostomy and 25% after vasoepididymostomy (35).

### Persistent Infertility

Persistent infertility after technically successful vasectomy reversal could be due to recurrent partial vasal obstruction, epididymal dysfunction, antisperm antibodies or a female factor.

With appropriate and careful counseling, these patients may benefit from a second attempt of vasal reconstruction.

Recently, other causes of persistent infertility after vasectomy reversal have been investigated. One area of current research is the effect of reactive oxygen species (ROS). Oxidative stress has

been shown to produce sperm dysfunction (38,39). Shapiro et al. (40), demonstrated that seminal cells produced higher amounts of ROS in men after vasovasostomy than in fertile nonvasectomized controls. They also showed that after vasectomy reversal, men have significantly impaired sperm characteristics, especially motility, when compared with fertile controls, and conclude that the elevated level of ROS and their detrimental effect over sperm could be the cause of impaired fertility in these men. In another study, Kolettis et al. (41) also found a significant difference in seminal ROS levels between normal donors and vasectomy reversal patients, with higher levels on the latter group. But when fertile and infertile vasectomy reversal patients were compared, there was no significant difference between the ROS levels in these two groups, suggesting that there is a possible relationship between oxidative stress and vasectomy reversal, but not between oxidative stress and fertility in this population of men. The effect of ROS on the vasectomy reversal patient remains under investigation and at the present it has no proven role in the clinical management of these patients.

If repeat vasal reconstruction is planned, it is very important that the surgeon reviews the previous operative report in an attempt to determine the possible cause of failure. If the previous report describes the presence of sperm in the vasal fluid obtained from the testicular end at the time of vasovasostomy, obstruction most likely is the result of technical failure. If no sperm was seen at that time, then the reason for failure could be epididymal obstruction. If no information can be obtained from the previous operative result, one should assume that a vasoepididymostomy would be required. Vasoepididymostomy is almost three times more common after initial than late failure (37).

The Vasovasostomy Study Group (4) reported that repeat bilateral vasovasostomy resulted in patency and pregnancy rates of 84% and 53%, respectively. For those requiring vasoepididymostomy after failed vasovasostomy, those numbers were 43% and 15%, respectively. Similarly Matthew et al. (37) reported overall patency and pregnancy rates of 67% and 30%, respectively. This

numbers drop to 47% and 15%, respectively, for those undergoing vasoepididymostomy. Donovan et al. (42) reported patency and pregnancy rates after repeat vasectomy reversal of 78% and 44%, respectively, and they demonstrated that this approach was more cost-effective than ICSI/IVF for the treatment of infertility caused by vasal obstruction. The cost-per-delivery was 2.4 times higher for ICSI/IVF when compared to repeat vasectomy reversal (42) (See Table 1). More recently, Hernandez & Sabanegh (43) reported 79% patency and 31% pregnancy rates overall for patients who underwent repeat microsurgical reconstruction after failed vasectomy reversal. This group also determined that previous conception with the current partner was predictive of future conception with 80% of the former group initiating a pregnancy versus only 17% of remarried couples.

As with all reconstruction procedures, we recommend cryopreservation of sperm intraoperatively and postoperatively.

## CONCLUSIONS

In the current era of IVF advancements and ICSI, microsurgical vasectomy reversal remains the standard of care for patients who want to re-establish fertility after vasectomy. These techniques when performed by experienced microsurgeons have proven to provide a cost-effective treatment option for patients with obstructive azoospermia after vasectomy. Patients should be followed for approximately one year after reconstruction before further treatment is performed. Newer techniques are currently under investigation in an attempt to decrease procedure time and lessen the technical demands of microsurgery. If they prove to be successful and reliable over time, they could further enhance the cost-effectiveness of reconstruction as compared to assisted reproductive technologies. Proper counseling, including offering sperm cryopreservation for possible IVF in the future, should be offered to each patient. Finally, other factors, which may contribute to infertility, such as, the age of the partner, should not be overlooked when treating and counseling these patients and their couples.

## REFERENCES

1. Hendry WF: Vasectomy and vasectomy reversal. *Br J Urol*, 73: 337-344, 1994.
2. Pavlovich CP, Schlegel PN: Fertility options after vasectomy: a cost-effectiveness analysis. *Fertil Steril*, 67: 133-141, 1997.
3. Goldstein M: Surgical Management of Male Infertility and other Scrotal Disorders. In: PC Walsh, AB Retik, DE Vaughan, AJ Wein (eds.), *Campbells Urology*, ed. 7. Philadelphia, WB Saunders, pp. 1331-1377, 1998.
4. Belker AM, Thomas AJ Jr, Fuchs EF, Konnak JW, Sharlip ID: Results of 1469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. *J Urol*, 145: 505-511, 1991.
5. Potts JM, Pasqualotto FF, Nelson D, Thomas AJ Jr, Agarwal A: Patient characteristics associated with vasectomy reversal. *J Urol*, 161: 1835-1839, 1999.
6. Nagler HM, Blick SD: Microsurgical Reconstruction of the male reproductive tract. *Infertil Reprod Med Clin North Am*, 10: 483-516, 1999.
7. Myers SA, Mershon CE, Fuchs EF: Vasectomy reversal for the treatment of the post-vasectomy pain syndrome. *J Urol*, 157: 518-520, 1997.
8. Haws JM, Feigin J: Vasectomy counseling. *Amer Fam Physician*, 52: 1395-1399, 1995.
9. Silber SJ: Vasectomy and its microsurgical reversal. *Urol Clin North Am*, 5: 573-578, 1978.
10. Sharlip ID: Absence of fluid during vasectomy reversal has no prognostic significance. *J Urol*, 155: 365A, 1996.
11. Silber SJ: Role of epididymis in sperm maturation. *Urology*, 33: 47-51, 1989.
12. Schlegel PN, Goldstein M: Microsurgical vasoepididymostomy: refinements and results. *J Urol*, 150: 1165-1168, 1993.
13. Witt MA, Heron S, Lipshultz LI: The post-vasectomy length of the testicular vasal remnant: a predictor of surgical outcome in microscopic vasectomy reversal. *J Urol*, 151: 892-894, 1994.
14. Royle MG, Parslow JM, Kingscott MM, Wallace DM, Hendry WF: Reversal of vasectomy: the effects of sperm antibodies on subse-

- quent fertility. *Br J Urol*, 53: 654-659, 1981.
15. Linnet L, Hjoert T, Fogh-Anderson P: Association between failure to impregnate after vasovasostomy and sperm agglutinins in semen. *Lancet*, 1: 117-119, 1981.
  16. Meinertz H, Linnet L, Fogh Anderson P, Hjort T: Antisperm antibodies and fertility after vasovasostomy: A follow-up study of 216 men. *Fertil Steril*, 54: 315-321, 1990.
  17. Thomas AJ Jr, Potes JE, Rose NR, Segal S, Pierce JM Jr: Microsurgical vasovasostomy: Immunologic consequences and subsequent fertility. *Fertil Steril*, 35: 447-450, 1981.
  18. Clarke GN, Bourne H, Baker HW: Intracytoplasmic sperm injection for treating infertility associated with sperm autoimmunity. *Fertil Steril*, 68: 112-117, 1997.
  19. Gilbert PT, Beckert R: Laser-assisted vasovasostomy. *Laser Surg Med*, 9: 42-4, 1989
  20. Shanberg A, Tansley L: Laser-assisted vasectomy reversal: experience in 32 patients. *J Urol*, 143: 528-529, 1990.
  21. Seaman EK, Kim ED, Kirsch AJ, Pan YC, Lewitton S, Lipshultz LI: Results of laser tissue soldering in vasovasostomy and epididymovasostomy: experience in the rat animal model. *J Urol*, 158: 642-645, 1997.
  22. Shekarriz BM, Thomas Aj Jr, Sabanegh E: Fibrin-glue assisted vasoepididymostomy in the rat model. *J Urol*, 158: 1602-1605, 1997.
  23. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC: Pregnancies after intracytoplasmatic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*, 340: 17-18, 1992.
  24. Kolettis PN, Thomas AJ Jr: Vasoepididymostomy for vasectomy reversal: a critical assessment in the era of intracytoplasmatic sperm injection. *J Urol*, 158: 467-470, 1997.
  25. Sharlip ID: Vasovasostomy: comparision of two microsurgical techniques. *Urology*, 17: 347-352, 1981.
  26. Belker AM, Acland RD, Juhala CA: Microsurgical two layer vasovasostomy: word of caution. *Urology*, 11: 616-618, 1978.
  27. Lee HY: A 20-year experience with vasovasostomy. *J Urol*, 136: 413-5, 1986.
  28. Goldstein M: Microsurgical Vasovasostomy. In: M Goldstein (ed.), *Surgery of Male Infertility*. Philadelphia, WB saunders, pp. 46-60, 1995.
  29. Goldstein M, Li PS, Matthews GJ: Microsurgical vasovasostomy: the microdot technique of precision suture placement. *J Urol*, 159: 188-190, 1998.
  30. Silber SJ: Microscopic vasoepidymostomy: specific microanastomosis to the epididymal tubule. *Fertil Steril*, 30: 565-571, 1978.
  31. Fogdestam I, Fall M, Nilsson S: Microsurgical epididymovasostomy in the treatment of occlusive azoospermia. *Fertil Steril*, 46: 925-929, 1986.
  32. Wagenknecht LV: Ten years experience with microsurgical epididymostomy: results and proposition of a new technique. *J Androl*, 6: 26, 1985.
  33. Thomas AJ Jr: Vasoepididymostomy. *Urol Clin North Am*, 14: 527-538, 1987.
  34. Berger RE: Triangulation end-to-side vasoepididymostomy. *J Urol*, 159: 1951-1953, 1998.
  35. Matthews GJ, Schlegel PN, Goldstein M: Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal considerations. *J Urol*, 154: 2070-2073, 1995.
  36. Mulhall JP, Tokes S, Andrawis R, Buch JP: Simultaneous microsurgical vasal reconstruction and varicocele ligation: safety profile and outcomes. *Urology*, 50: 438-432, 1997.
  37. Matthews GJ, McGee KE, Goldstein M: Microsurgical reconstruction following failed vasectomy reversal. *J Urol*, 157: 844-846, 1997.
  38. Sharma RK, Agarwal A: Role of reactive oxygen species in male infertility. *Urology*, 48: 835-850, 1996.
  39. Iwasaki A, Gagnon C: Formation of reactive oxygen species in spermatozoa of infertile patients. *Fertil Steril*, 57: 409-416, 1992.
  40. Shapiro RH, Muller CH, Chen G, Berger RE: Vasectomy reversal associated with increased reactive oxygen species production by seminal fluid leukocytes and sperm. *J Urol*, 160: 1341-1346, 1998.
  41. Kolettis PN, Sharma RK, Pasqualotto FF, Nelson D, Thomas AJ Jr, Agarwal A: Effect of

- oxidative stress on fertility after vasectomy reversal. *Fertil Steril*, 71: 249-255, 1999.
42. Donovan JF Jr, DiBaise M, Sparks AE, Kessler J, Sandlow JI: Comparision of microscopic epididymal sperm aspiration and intracytoplasmic sperm injection/in-vitro fertilization with repeat microscopic reconstruction following vasectomy: is second attempt vas reversal worth the effort? *Hum Reprod*, 13: 387-393, 1998.
43. Hernandez J, Sabanegh ES: Repeat vasectomy reversal after initial failure: overall results and predictors for success. *J Urol*, 161: 1153-1156, 1999.

---

*Received: February 26, 2000*

*Accepted: March 5, 2000*

**Correspondence address:**

Harris M. Nagler, M.D.  
Chairman, Department of Urology  
Beth Israel Medical Center  
10 Union Square East, Suite 3A  
New York, NY, 10003, USA  
Fax: + + (1) (212) 844-8921  
E-mail: hnagler@bethisraelny.or

## FLEXIBLE URETEROSCOPY FOR TREATMENT OF RESIDUAL CALCULI IN THE KIDNEY AFTER EXTRA CORPOREAL SHOCKWAVE LITHOTRIPSY

MARCELO MARÍNGOLO, JOAQUIM F.A. CLARO, MIGUEL SROUGI

Division of Urology, School of Medicine, Federal University of São Paulo (UNIFESP),  
Kidney Stone Treatment Unit, São José do Rio Pardo, SP, Brazil

### ABSTRACT

Purpose: To analyse the therapeutic potential of flexible ureteroscopy in the treatment of residual renal calculi after extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL).

Materials and Methods: from May 1998 to November 1999, 113 ureteroscopies were performed in 105 patients, 47 (44.78%) male and 58 (55.23%) female to treat 128 calculi sized 4 to 60mm (average 10.64 mm). We evaluated the results of the procedure using the flexible ureteroscope in association with special basket in 47 patients and Holmiun laser in 36. Repositioning of the stone with basket for subsequent fragmentation with pneumatic lithotriptor was used in the remaining 30 procedures.

Results: X-ray and ultrasound control showed 87 patients (82.85%) as stone-free and 10 (9.52%) with asymptomatic fragments, less than or equal to 3 mm after a single procedure. The impossibility to access the calculi was circumvented by placing a double-J stent for 10 days, or with balloon dilation. A second procedure was performed in 8 patients (7.61%) due to residual lithiasis in 4 and the impossibility to reach the stone in 6. In the second procedure, 4 patients became stone-free. In 2 patients the stones were not found and in the 2 others the radiographic images corresponded to intra-renal calcifications.

Conclusions: Flexible ureteroscopy is a safe and efficient treatment for residual renal calculi after ESWL. It represents a safer method of treatment when compared with percutaneous nephrostolithotomy and allows a shorter period of hospitalization with similar rates, of stone removal.

**Key words:** kidney, ureteroscopy, laser lithotripsy, kidney calculi, holmiun laser

**Braz J Urol, 26: 156-162, 2000**

### INTRODUÇÃO

Apesar da litotripsia extra-corpórea por ondas de choque (LECO) ser considerada atualmente o tratamento de eleição para os cálculos renais, seus resultados são limitados em cálculos com volume superior a 400 mm<sup>2</sup>(1,2), ineficiente nos de maior dureza, a eliminação dos fragmentos pode ser dolorosa e muitas vezes demorada, e baixa resolutividade nos localizados em cálices do polo renal inferior (3,4).

A ureteroscopia flexível (UF), apesar de seu alto custo, longa curva de aprendizagem, quando utilizada em associação com baskets especiais e o

Holmiun laser, tem se mostrado muito útil na resolução dos problemas onde a LECO não conseguiu seu intento e a cirurgia renal percutânea(CRP) pela sua alta morbidade (5) não foi indicada ou não aceita pelo paciente. Também tem revolucionado o diagnóstico e tratamento de patologias que acometem o trato urinário superior, mostrando a mesma resolução diagnóstica que a cistoscopia no trato inferior (6).

O início dos procedimentos com a ureteroscopia flexível ocorreu em 1960, quando Marshall, através de ureterostomia, utilizando protótipo de aparelho flexível desenvolvido pela American Cystoscope Makers Incorporated (ACMI), com cali-

bre 9F e deflexão passiva, visualizou cálculo em pelve renal (7).

Em 1971, Takagi, em associação com Olympus Corporation, desenvolveu ureteroscópio flexível, com deflecção ativa, 6F e 75cm de comprimento. Não tinha canal de trabalho ou de irrigação, portanto sem qualquer potencial terapêutico. A visualização era facilitada por uma diurese osmótica (8).

Grasso & Bagley em 1994, associados com Karl Storz Endoscopy, desenvolveram o ureteroscópio flexível, calibre 7,5F, deflexão ativa, e que podia ser passado no ureter diretamente sobre um fio guia, sem dilatação do meato ureteral e túnel intramural (9). Neste equipamento o calibre da extremidade distal era 7,5F e 8,2F ao longo do aparelho. O canal de trabalho 3,6F acomodava instrumentos especiais de 3F ou menos, tendo deflexão ativa em 2 direções, de um lado 170° e 120° de outro. Com maior flexibilidade a 5 cm da ponta, fazendo o equipamento por pressão externa dobrar sobre si mesmo, obtém-se assim a deflexão passiva, como importante forma de acesso ao grupo calicial inferior.

A evolução dos equipamentos para ureteropieloscopia flexível tem sido lenta quando comparada com outros equipamentos endoscópicos. Existem dificuldades em associar ao equipamento a miniaturização, qualidade, eficiência e durabilidade. Atualmente, todas as maiores empresas que fabricam equipamentos para endoscopia urológica desenvolveram ureteroscópios flexíveis. Atingiram no momento um padrão aceitável quanto ao diâmetro externo e canal de trabalho. A melhor qualidade das fibras óticas melhorou a iluminação e imagem. Houve nítida evolução na movimentação ativa da ponta do aparelho, mas muita tecnologia ainda necessita ser incorporada ao UF de modo a aumentar sua durabilidade e assim torná-lo um equipamento do uso diário do urologista.

## MATERIAL E MÉTODOS

Entre maio de 1998 e novembro de 1999, 105 pacientes foram submetidos a UF, quando 113 procedimentos foram realizados para tratamento de 128 cálculos localizados na pelve renal, cálices ou ureter

superior. Todos haviam sido submetidos de uma a três ineficientes sessões de LECO. Realizamos tratamento em 47 pacientes do sexo masculino (44,76%) e 58 do sexo feminino (55,23%). A idade variou de 20 a 71 anos. O tamanho dos cálculos variou de 4 a 60 mm, com valor médio de 10,64 mm. Como mostra a Tabela-1, 51 cálculos foram retirados sem fragmentação (39,84%), 30 fragmentados a nível de pelve ou ureter com litotritor pneumático (23,43%) e 47 fragmentados com Holmium laser (36,71%).

**Tabela 1 - Posição cálculos\***

	<b>Masculino</b>	<b>Feminino</b>	<b>Total</b>
GCS	9	12	21
GCM	10	12	22
GCI	20	29	49
PELVE	10	10	27
Ureter superior	05	11	21
<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>74</b>	<b>128</b>

\* 20 pacientes apresentavam mais de um cálculo

Iniciamos nosso trabalho utilizando o ureteroscópio flexível AUR7 (American Cystoscope Makers, Stanford, Connecticut). Atribuímos inicialmente as constantes quebras do ureteroscópio à nossa curva de aprendizagem. Salientamos que a torção externa do endoscópio com a finalidade de locar a ponta fletida em determinado infundíbulo calicial é a grande responsável por quebra de grande número de fibras óticas e mesmo fratura do equipamento.

O ureteroscópio URFP2 (Olympus America Inc, Melville, New York), 9,3F na extremidade, com deflexão em 2 sentidos (180/100 graus), canal de trabalho 3,6F, passou a ser utilizado após julho de 1998. Incorporamos em julho 1999 em nosso serviço o modelo URFP3(Olympus America Inc, Melville, New York) de menor calibre externo, com 7,2F na ponta, deflexão 180° em 2 sentidos e canal de trabalho antendo 3,6F.

Quando o volume do cálculo era compatível com o diâmetro do ureter, foram apreendidos e retirados com a sonda n-circle (Cook Urological, Spencer, Indiana). É um basket atraumático, muito flexível. Sua composição de níquel titânio lhe fornece memó-

ria muito persistente. Muitas vezes, em virtude do tamanho dos cálculos, aprisionados pelo basket, ficavam retidos na pelve ou em vários níveis do ureter, ocasião em que a sonda extratora, mantida com leve tração, era desmontada, retirando-se o cabo e a bainha plástica, o basket então com o cálculo em seu interior era deixado no trato urinário após a retirada do ureteroscópio flexível. Introduzia-se a seguir ureteroscópio semi-rígido e utilizando-se o litotritor pneumático para a litotripsia, conforme técnica que descrevemos anteriormente (10,11).

Em setembro 1999, operacionalizamos o Holmiun laser, que em muito facilitou o procedimento, pois os cálculos independentemente do tamanho ou composição química eram fragmentados no local, não havendo na maioria das vezes preocupação quanto à remoção dos reduzidos fragmentos resultantes da usual ação do Ho:YAG laser. Até o momento não foi necessário utilização de potência superior a 20W, e os nossos parâmetros de calibração do Holmiun laser estão demonstrados na tabela 3.

Iniciamos o procedimento com o cateterismo do terço inferior do ureter para contrastação do trato urinário, estando o paciente em decúbito horizontal dorsal e posição de litotomia clássica. Esta é a posição do procedimento completo. Deste modo, sob controle radioscópico, posicionamos convenientemente um fio guia de corpo firme. Utilizamos neste passo do procedimento o Zebra 0,38 (Microvasive Urology, Natick, Massachusetts).

Sobre o guia colocamos o introdutor “N-PEEL” 10/12F (Circon Surgitek, Racine, Wisconsin). Retiramos progressivamente o mandril quando a bainha aproxima-se da JUP de modo não haver lesão intra-renal e posicionamos a bainha na porção mais distal da pelve renal, ocasião em que o fio guia e o mandril são retirados definitivamente. Deste modo a introdução do ureteroscópio flexível não sofre atrito na progressão ureteral, que em muito aumenta a durabilidade do endoscópio. Outra vantagem do introdutor é a possibilidade da drenagem do líquido de irrigação, evitando distensão da cavidade pielocalcial e mantendo uma melhor qualidade de visão. O UF é posicionado através da bainha do introdutor. Com a ponta locada na pelve renal, apesar da visão endoscópica, pode existir dificuldade quanto à dire-

**Tabela 2 - Tipo tratamento do cálculo utilizado na ureteroscópio flexível**

Tipo intervenção	No. procedimentos	No. cálculos
Basket	47	51
Pneumático		
+ basket	30	30
Laser	36	47

ção a seguir pelo equipamento. Tal fato é consequência do aspecto endoscópico homogêneo dos cálices e infundíbulos. Por esta razão, pelo canal de trabalho injeta-se contraste iodado diluído e o controle radioscópico é esclarecedor. Orientamos pela deflexão ativa a direção da ponta do equipamento na busca do problema. Tentamos evitar, na medida do possível, a deflexão passiva, pois admitimos ser um dos fatores para a redução da vida útil do ureteroscópio.

## RESULTADOS

Quando a patologia era bilateral, a opção foi para procedimento inicial em um lado. O tamanho dos cálculos e o tempo gasto nos procedimentos estão na Tabela-4. Foi necessária a realização de um segundo procedimento em 8 pacientes, em 3 porque foi impossível colocar o introdutor e o UF não conseguiu transportar o ureter, em 4 para tratamento de fragmentos residuais, com tamanho incompatível com a eliminação e em 1 pelo estreitamento do infundíbulo calicial.

Como em todos os procedimentos foram utilizados ureteroscópios com calibre 9,2F ou menor, não houve necessidade de dilatação do meato e ureter distal. Após o correto posicionamento da bainha do introdutor N-PEEL, foi retirado o fio guia, sem contudo perder a segurança nas múltiplas reentradas do endoscópio, pois a bainha locada como descrito permite fácil retorno, com toda a segurança, de qualquer instrumento com diâmetro inferior a 10F, do meio exterior até a cavidade pielocalcial.

**Tabela 3 - Parâmetros de calibração do laser**

	Energia (J)	Freqüência (Hz)
Cálculo renal	0,8 - 2,0	5 - 10
Cálculo ureteral	0,6 - 1,2	5

**Tabela 4 - Tamanho do cálculo e tempo operatório**

Tamanho em mm	Número cálculos	Tempo operatório médio
Menor 10	65	42 minutos
11-20	48	48 minutos
Maior 21	15	85 minutos

O acesso ao cálculo foi conseguido 112 vezes apenas com a deflexão ativa (87,5%) e foi necessário deflexão passiva e ativa em 16 dos procedimentos (12,5%). Quando não foi possível atingir o trato superior, foi colocado cateter JJ e o procedimento realizado a contento 10 a 12 dias após.

Uma vez alcançada a pelve renal, não foi possível chegar ao grupo calicial superior em um paciente que apresentava litíase residual de cálculo coraliforme. Existia estenose do infundíbulo destes cálices, provavelmente secundária a processo inflamatório. No entanto, em segundo procedimento, foi feita dilatação com balão do infundíbulo estreitado e o cálculo que já estava fragmentado foi totalmente removido com sonda extratora “n-circle”.

Analizando radiografia simples de abdome e ultra-sonografia renal, 15 dias após o procedimento, conseguimos neste primeiro controle 87 de pacientes livres de cálculos (82,85%) e 10 com litíases residuais (9,52%) iguais ou menores de 3mm. Realizamos segundo procedimento em 8 pacientes, obtendo sucesso em 4, mostrando uma taxa global de 96,19% dos pacientes tratados sem cálculo ou com pequenos fragmentos assintomáticos.

As complicações observadas foram rotuladas como complicações menores, não havendo nenhuma conversão a cirurgia tradicional. Observamos hematúria em 42 (37,16%), dor ou cólica em 37 (32,74%), perfuração ureteral provocada guia ou introdutor que não impediram a seqüência do procedimento em 11 (9,73%), febre em 9 (7,96%) e pielonefrite em 2 (1,76%). Não observamos qualquer complicações graves como urosepsis, avulsão completa do ureter, urinoma ou grandes perfurações. Na série apresentada nenhum paciente foi hospitalizado no pós-operatório em decorrência de qualquer complicações referente ao tratamento endoscópico.

Foi utilizado cateter duplo J, após o procedimento, em 39 pacientes (34,51%), sendo 17 do sexo masculino (15,04%) e 23 do feminino (20,35%).

## DISCUSSÃO

Sendo a LECO técnica utilizada há 20 anos no tratamento do cálculo urinário, conhecemos com detalhes as reais possibilidades do método, mas também suas limitações. Praticamente 50% dos cálculos localizados em cálices inferiores, após LECO, não são fragmentados ou eliminados. Este fato é inversamente proporcional ao tamanho da litíase (12). Outros fatores, como sua composição química e a anatomia calicial, também comprometem o resultado (3,4).

Apresentamos a retirada de cálculos renais com basket, apreensão com basket e reposicionamento mais fragmentação com litotritor pneumático e litotripsia com Holmium laser através da UF como método alternativo a CRP. O sucesso inicial, após único procedimento em 92,38% demonstra a eficiência do método. Apesar de ter a execução técnica complexa, a UF apresenta as mesmas taxas de sucesso que CRP (13) e como vantagens à utilização de via natural, indiferença se existe ou não dilatação da via excretora, coagulopatias ou obesidade mórbida e ser realizada em caráter ambulatorial.

Em nosso procedimento o paciente é colocado em decúbito horizontal dorsal e posição normal de litotomia. Não utilizamos o decúbito ventral com as pernas em 45° e posição de Trendelenburg a 20° conforme preconizado por Bercowsky e utilizada por Clayman, posição que, segundo relatos, proporciona abertura média de 20° entre o infundíbulo do GCI e a pelve renal (14).

Fuchs & Fuchs afirmam a necessidade da colocação prévia de cateter JJ duas semanas antes do procedimento, para garantir uma permeabilidade ureteral ao endoscópio (15). Em nossa experiência este procedimento rotineiro não se justifica, porque, em 105 pacientes atendidos, não conseguimos o acesso renal, transureteral, em apenas 3 casos. No entanto é conduta orientar o paciente que, caso não seja possível realizar o procedimento, por dificuldade de progressão do equipamento, será colocado cateter JJ e nova tentativa realizada nos próximos 10 dias.

O UF normalmente necessita ser estabilizado para conseguir flanquear o orifício ureteral. Ocasionalmente pode ser passado sob visão direta através da uretra e bexiga até atingir o ureter. Atitude difícil, em virtude do reduzido campo de visão, limitada irrigação, e, mais importante, pela própria flexibilidade do equipamento. Quando o tip encontra resistência no meato ureteral, o corpo do aparelho enovelase dentro da bexiga. Caso o diâmetro do meato seja suficientemente amplo para aceitar facilmente a passagem do endoscópio, pode ser tentada a passagem sob visão direta sem a estabilização. O UF, mesmo estabilizado pelo fio guia, não é suficiente firme para progredir no ureter distal. Algumas vezes é necessário realizar uma dilatação superior ao calibre do aparelho que está sendo utilizado (16).

Importante salientar que a passagem difícil do UF pelo ureter distal, mesmo atingindo a pelve, torna o posicionamento do equipamento no local de trabalho muito prejudicado, porque o atrito ao nível do terço inferior do ureter impedirá a movimentação fácil de sua extremidade dentro do rim. O UF enrolase dentro da bexiga, produzindo uma tração no aparelho e instabilidade dentro do rim.

Para solucionar os problemas acima, utilizamos em nossos procedimentos o uso do introdutor "N-PEEL". Observamos que, além da estabilizar e facilitar a passagem do UF na bexiga e ureter, é fator determinante para o aumento da vida útil do equipamento.

A pelve volumosa, ao contrário de facilitar a UF, dificulta o posicionamento do ureteroscópio no grupo calicial inferior. Como a deflexão ativa é insuficiente, o aparelho é levado até a parte superior da pelve, consegue-se a deflexão passiva, orientando assim a ponta através da deflexão ativa em direção aos cálices inferiores. O posicionamento da sua extremidade não soluciona o problema, porque o longo trajeto do equipamento dentro do rim o torna muito instável. Nesta circunstância a tentativa de utilização do canal de trabalho para a passagem de qualquer instrumento provoca perda do posicionamento obtido.

O sucesso de nossos procedimentos foi de 92,38% e está próximo aos dados da literatura. Em

publicação recente, Fabricio e Bagley relataram o tratamento de 100 pacientes com cálculo por UF, obtendo sucesso em 89%, sendo que 77% estavam sem cálculo e 12% apresentavam fragmentos assintomáticos menores de 3 mm, após uma única sessão (17). Grasso & Ficazzola, em série de 90 pacientes com cálculos em grupo calicial inferior, dividida em 3 grupos conforme tamanho, obtiveram taxa de sucesso de 94% para cálculos iguais ou menores de 10 mm, 95% com tamanho entre 10 e 20mm e 45% quando maiores de 20mm. Após segundo tratamento neste grupo o índice atingiu 82%, e a média geral de todos pacientes foi de 91% (18).

## CONCLUSÃO

Existem 2 passos a serem seguidos para o sucesso da UF. O primeiro é ter o acesso endoscópico ao específico local de interesse. O segundo é conseguir colocar o instrumento de trabalho neste local, de modo a completar o propósito do procedimento.

A litíase residual após LECO apresenta-se no momento atual como problema real em nosso meio. A cirurgia percutânea representa alternativa, mas extremamente invasiva quando comparada com o tratamento endoscópico retrógrado do cálculo.

Tratamos os cálculos residuais após LECO utilizando o ureteropieloscópio flexível de fino calibre, associado ao basket de níquel-titânio, ou ao Holmiun laser. O reposicionamento do cálculo após apreensão com basket em local acessível ao litotritor pneumático é procedimento alternativo, válido quando não contamos com o Holmiun laser. Apresentamos resultados eficientes e baixa morbidade que foram comparáveis aos existentes na literatura. As variações na anatomia ureteral e intra-renal dificultaram o procedimento e foram, algumas vezes, fatores determinantes de um segundo procedimento, mas até o momento não impediram o tratamento definitivo do cálculo através da UF.

Acreditamos que entre os procedimentos endo urológicos a UF já ocupa seu lugar e que, em curto espaço de tempo, com a natural evolução dos equipamentos e um efetivo treinamento do urologista, estará sendo usada com maior freqüência que a CRP no tratamento da litíase residual após a LECO.

## REFERÊNCIAS

1. Lingeman JE. Prospective randomized trial of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy for lower pole nephrolithiasis: Initial long-term followup. *J Urol*, part 2, 157: 43, abstract 159, 1997.
2. Graff J, Diederichs W, Schulze H. Long-term followup in 1,003 extracorporeal shock wave lithotripsy patients. *J Urol* 140: 479-483, 1988.
3. Sampaio FJB, Aragão AHM. Inferior pole collecting system anatomy: its probable role in extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol*, 147: 322-324, 1992.
4. Sampaio FJB, Aragão AH: Limitations of extracorporeal shock waves lithotripsy for lower calicial stones: anatomic insight. *J Endourol*, 8: 241-247, 1994.
5. Segura JW, Patterson DE, LeRoy AJ, Willians HJ, Barret DM, Benson RC, Bender CE. Percutaneous removal of kidney stones: review of 1,000 cases. *J Urol*, 134: 1077, 1985.
6. Elashry OM, Abdelhamid ME, Rao GS, Nakada SY, Clayman RV. Flexible ureteroscopy: Washington University experience with the 9.3F and 7.5F flexible ureterscopes. *J Urol*, 157: 2074-2080, 1997.
7. Marshall VF: Fiber optics in urology. *J Urol*, 91: 110-114, 1964.
8. Tagagi T, Takayasu H, et al.: Fibrotic pyeloureteroscope. *Surgery*, 70: 661-663, 1971.
9. Bagley DH, Huffman JL, Lyon ES: Combined rigid and flexible ureteropyeloscopy. *J Urol*, 130: 243-244, 1983.
10. Maringolo M, Safioti D, Goulart EJ: Litotripsia transureteroscópica com Litotritor Balístico Pneumático "Swiss Lithoclast". Experiência com 1518 pacientes: *J B U*, 25: 36-41, 1999.
11. Maríngolo M. Ureteroscopia: procedimento passo a passo. *JBu*, 25: 529-531, 1999.
12. Lingeman JE, Siegel YI, Steele B, Nyhuis AV, Woods JR. Management of lower pole nephrolithiasis: a critical analysis. *J Urol*, 151: 663-667, 1994.
13. Netto NR, Claro JF, Lemos GC, Cortado PL. Renal calculi in lower pole calices: what is the best method of treatment? *J Urol* 146: 721-723, 1991
14. Bercowsky E, Shalhav AL, Elbahnasy AM, Owens E, Clayman RV. The effect of patient position on intrarenal anatomy. *J Endourol* 13: 257-260, 1999
15. Fuchs AM, Fuchs GJ. Retrograde intrarenal surgery of calculus disease: New minimally invasive treatment approach. *J Endourol*, 4: 337-345, 1990
16. Takayasu H, Aso Y: Recent development for pyeloureteroscopy: Guide tube method for its introduction into the ureter. *J Urol*, 112: 176-178, 1974.
17. Fabricio MD, Behari A, Bagley DH. Ureteroscopic management of intrarenal calculi. *J Urol* 159: 1139-1143, 1998.
18. Grasso M, Ficazzola M. Retrograde ureteropyeloscopy for lower pole caliceal calculi. *J Urol*, 162: 1904-1908, 1999.

*Received: February 15, 2000*

*Accepted: March 16, 2000*

## COMENTÁRIO EDITORIAL

A ueterorenoscopia flexível recebeu um imenso impulso graças aos progressivos avanços tecnológicos incorporados aos equipamentos.

Minha experiência com instrumentos flexíveis data de 1987, quando adquiri um nefroscópico flexível Karl Storz. Desde então, pude acompanhar os importantes progressos no que tange à iluminação, deflexão ativa e durabilidade das fibras, mas constatei que não houve avanço significativo no canal de trabalho do aparelho. O revestimento interno é constituído de material frágil, que no momento da deflexão, sofre a formação de microvilosidades em seu interior reduzindo em aproximadamente 10% a luz deste canal. Além disso, o canal que tem luz circular com o aparelho retificado, assume uma conformação ovalada quando defletido. Estes 2 fatores, aliados à curvatura do aparelho, tornam difícil a progressão de equipamentos acessórios, tais como instrumentos de apreensão e fibras ópticas. Particularmente estas últimas, por serem feitas de quartzo, material que oferece resistência na extremidade e nos obriga a realizar uma série de manobras, tais como a redução da deflexão, a fim de avançarmos estes instrumentos sem que haja dano ao revestimento interno do canal. Observei que perfurações no material de revestimento permitem infiltração do equipamento

com o líquido de irrigação e consequente opacificação da imagem.

Disponho atualmente em meu serviço de todas as marcas de aparelhos flexíveis disponíveis no mercado e é frustrante admitir que o problema do canal de trabalho é comum a todos.

O uso do N-PEEL, uma espécie de bainha que forma um canal de trabalho ao redor do ureterorenoscópio, quando o calibre ureteral assim o permite, tem sido considerada por muitos como o Amplatz da via retrógrada, possibilitando a drenagem passiva do líquido de irrigação e diminuindo, assim, problemas como absorção hídrica e danos ao endotélio e ao equipamento.

Em meu serviço não considero as vias retrógrada e anterógrada como concorrentes, pois obedeço a critérios quanto ao tamanho do cálculo e à anatomia como fatores determinantes, de maneira que as indicações raramente se sobrepõem.

Quanto à fome de energia, vejo o laser como o parceiro ideal, o casamento perfeito para os equipamentos flexíveis, pois a maleabilidade da fibra dispensa manobras desnecessárias de captura, reposicionamento e troca de aparelhagem, promovendo fragmentação completa *in situ* dos cálculos.

*José Travassos  
Instituto de Urologia Santa Rita, SP*

## RESUMO

### URETEROSCOPIA FLEXÍVEL NO TRATAMENTO DE CÁLCULOS RENAS RESIDUAIS APÓS LECO

**Objetivo:** Analisar o potencial terapêutico da ureteroscopia flexível no tratamento da litíase renal residual após LECO. Relatamos a técnica usada no procedimento, seus resultados e complicações.

**Material e Métodos:** De maio de 1998 a novembro de 1999 foram realizados 113 procedimentos em 105 pacientes (47 homens e 58 mulheres), para o tratamento de 128 cálculos. Avaliamos o resultado do procedimento utilizando ureteroscópio flexível em associação com basket especial em 47 procedimentos, Holmiun laser em 36 e reposicionamento do cálculo com basket para subsequente fragmentação com litotridor pneumático em 30.

**Resultado:** Os controles radiológicos e ultra-sonográficos mostraram 87 pacientes (82,85%) livres de cálculos e 10 pacientes (9,52%) com fragmentos assintomáticos menores ou iguais a 3mm após um único procedimento. A impossibilidade de acesso ao cálculo, foi solucionada com a colocação de cateter duplo-J por 10 dias, ou com a dilatação com balão. Foi necessário um segundo procedimento em 8 pacientes (7,61%): em 4 por litíase residual e nos demais por impossibilidade de acesso ao cálculo. No segundo procedimento, 4 pacientes ficaram livres dos cálculos, em 2 pacientes os cálculos não foram encontrados e em 2 concluiu tratar-se de calcificações parenquimatosas.

**Conclusões:** A ureteropieloscopia flexível é tratamento endoscópico seguro e eficaz para os cálculos renais residuais pós LECO. Apresenta maior segurança para o paciente quando comparada com a cirurgia renal percutânea, menor período de hospitalização e resultados finais semelhantes quanto à condição livre de cálculo.

**Unitermos:** rim, ureteroscopia flexível, litotripsia a laser, cálculo renal, holmiun laser  
**Braz J Urol, 26: 156-162, 2000**

---

#### Correspondence address:

Marcelo Maríngolo  
Rua Campos Salles, 1250  
São José do Rio Pardo, SP, 13720-000  
Fax: (19) 680-4559

## ALLOGRAFT NEPHRECTOMY: EVALUATION OF 70 CASES

EDUARDO MAZZUCCHI, WILLIAM CARLOS NAHAS, MARCOS GIANETTI MACHADO,  
IOANNIS MICHEL ANTONOPOULOS, LUIS ESTEVAM IANHEZ, SAMI ARAP

Kidney Transplantation Unit, Division of Urology, School of Medicine,  
University of São Paulo (USP), SP, Brazil

### ABSTRACT

**Objective:** to evaluate the outcome and complications of transplant patients submitted to allograft nephrectomy.

**Materials and Methods:** 74 allograft nephrectomies performed in 70 patients between June 1991 and August 1999 were studied. Patients were divided in 2 groups: those operated on the first 90 days after kidney transplant (group 1) and those operated after this period (group 2). The influence of surgical technique, cause of graft failure and immunosuppression (associated with) surgical complications were evaluated.

**Results:** complications occurred in 25.7% of cases and were higher in group one (40% vs 15%; p = 0.04). The incidence of hemotransfusion and the amount of blood required was more frequent in group 2 (63.6% vs 53.3%; p = ns and 550 ml vs. 289 ml; p = ns, respectively). The cause of graft loss and the surgical technique employed did not influence the occurrence of surgical complications.

**Conclusions:** although less time and blood consuming, graft nephrectomies performed in the first 90 days after transplantation have a higher incidence of complications probably due to poor clinical conditions of patients.

**Key words:** kidney, renal transplantation, allograft nephrectomy, complications  
**Braz J Urol, 26: 163-170, 2000**

### INTRODUÇÃO

Apesar do aumento da sobrevida do enxerto renal nos últimos anos, sabe-se que ao final de 5 anos cerca de 35% dos enxertos estarão sem função, e parte destes necessitará ser removida (1).

A nefrectomia de rim transplantado representa um potencial problema nos serviços de transplante renal, dadas às dificuldades que se apresentam. Estas são decorrentes do fato de operar-se pacientes debilitados pela imunossupressão e por longo período de diálise, o que favorece a ocorrência de infecções e dificulta a cicatrização. Dificuldades cirúrgicas decorrem da intensa fibrose e aderências que envolvem o enxerto, sobretudo nos pacientes transplantados há muito tempo, fato que dificulta a dissecção do enxerto e individualização do pedículo vascular para posterior ligadura.

Os aspectos cirúrgicos da retirada do enxerto renal não funcionante são pouco discutidos na literatura nacional. O aumento do número de transplantes renais no país, certamente aumentará o número de nefrectomias do enxerto e os cirurgiões que atuam nesta área precisam estar familiarizados com a técnica cirúrgica e suas complicações.

Assim, analisou-se a evolução dos pacientes e as complicações cirúrgicas do procedimento, relacionando-as com as indicações, imunossupressão, técnica utilizada e o momento de sua realização.

### CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudadas 74 nefrectomias de enxertos não funcionantes, realizadas em 70 pacientes, entre junho de 1991 e agosto de 1999. Quatro pacientes foram submetidos a 2 nefrectomias em épocas

e fossas ilíacas diferentes. A idade dos mesmos variou entre 5 e 60 anos (mediana 33 anos) e o intervalo entre o transplante e a nefrectomia entre 1 dia e 26 anos.

Os pacientes foram divididos em 2 grupos: grupo 1, nefrectomia realizada até 90 dias após o transplante; grupo 2, nefrectomia realizada após este período. Esta divisão decorreu do fato que os enxertos perdidos nos primeiros 90 dias após o transplante serem sistematicamente removidos em nosso serviço, ao passo que os enxertos perdidos após este período são retirados somente se o paciente apresentar febre, dor e/ou hematúria não responsivas ao tratamento com corticóides, hipertensão arterial de difícil controle, proteinúria em nível nefrótico, perda por trombose vascular ou ainda se ambas fossas ilíacas estiverem ocupadas impossibilitando novo transplante. Os dados demográficos dos pacientes estudados estão resumidos na Tabela-1.

**Tabela 1 - Dados demográficos dos pacientes estudados**

	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>
Nº de pacientes	30	40
Sexo: masc./ fem	13/17	26/14
Idade (anos): (mediana)	6 - 54 (35)	5 - 60 (31)
Raça: bcos./ negros/amar	27/2/1	35/3/2
Tempo de transplante (média)	1 - 63 d (20,63)	100 d - 26 a (37,89m)
Causa da IRC		
Glomerulopatias	12	23
Uropatias	3	6
Nefropatia lúpica	3	
Nefropatia diabética	4	1
Outras	8	10

No grupo 1, realizou-se 30 nefrectomias em 30 pacientes; o tempo entre o transplante e a nefrectomia variou entre 1 e 63 dias (média 20, 63 dias). Neste grupo, 29 pacientes apresentavam anastomose arterial do tipo término-lateral da artéria renal com a artéria ilíaca externa ou ilíaca comum

(96,7%) e um paciente anastomose término-terminal da artéria renal com a artéria ilíaca interna (3,3%). Ainda, 16 pacientes (53,3%) receberam pelo menos um pulso de metilprednisolona para tratamento de rejeição celular aguda. Vinte e nove nefrectomias (96,7%) foram realizadas pela técnica extra-capsular e uma pela técnica sub-capsular.

No grupo 2, 40 pacientes foram submetidos a 44 nefrectomias; o intervalo entre o transplante e a nefrectomia variou de 100 dias a 26 anos (média 37, 89 meses). Trinta e seis transplantes (81,8%) apresentavam anastomose arterial do tipo término-lateral da artéria renal com a artéria ilíaca externa ou ilíaca comum e 8 enxertos (8,2%) anastomose término-terminal com a artéria ilíaca interna. Trinta e duas nefrectomias (72,7%) foram realizadas pela técnica sub-capsular e 12 (27,3%) pela técnica extra-capsular.

Todos os implantes ureterais, em ambos grupos, foram realizados pela técnica de Gregoir modificada (2).

Com relação à técnica cirúrgica da nefrectomia, a opção pela técnica sub ou extra-capsular e a colocação ou não de drenos na fossa ilíaca ficaram a critério do cirurgião que optou por uma ou outra técnica de acordo com as condições locais no intra-operatório e com o antecedente pré-operatório dos pacientes. Via de regra, os enxertos perdidos precocemente são removidos pela técnica extra-capsular e aqueles perdidos tardivamente, pela via sub-capsular. Drenos são colocados quando a hemostasia não é satisfatória ou em casos de infecção da fossa ilíaca.

O pedículo vascular é abordado sempre de maneira que a ligadura dos vasos possa ser feita de forma individualizada e acima da linha de sutura da anastomose; nos casos em que isso é impossível, realiza-se sutura “em massa” do pedículo sobre pinça hemostática tipo “Satinsky”, acima da linha de sutura da anastomose, utilizando fio de prolene 4-0 ou 5-0. Desta forma reconstruções vasculares da artéria ilíaca externa ou comum são raramente necessárias. O ureter é sempre removido na sua totalidade, evitando-se a permanência de cotos ureterais, e a bexiga fechada com fio absorvível.

As causas de perda do enxerto nos grupos 1 e 2 estão resumidas na Tabela-2.

**Tabela 2 - Causa da perda de 74 enxertos renais**

	<b>Grupo 1</b>		<b>Grupo 2</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Trombose venosa	9	30	3	6,8
Trombose arterial	5	16,7	1	2,3
Rejeição humoral	6	20		
Rejeição vascular aguda	7	23,3	2	4,5
Rejeição crônica			26	59,1
Recidiva da doença primária			8	18,1
Nefrite intersticial			3	6,8
Microangiopatia trombótica	1	3,3		
Nefrosclerose			1	2,3
Ruptura renal	1	3,3		
Sangramento	30	3,3		
Total	30	100	44	100

As indicações de nefrectomias estão resumidas na Tabela-3.

**Tabela 3 - Indicações de 74 nefrectomias de rim transplantado**

<b>Indicação da nefrectomia</b>	<b>Grupo 1</b>		<b>Grupo 2</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Trombose venosa	8	26,7	3	6,8
Trombose arterial	5	16,7	1	2,2
Rejeição humoral	6	20		
Rejeição vascular aguda	7	23,3	1	2,2
Ruptura renal	3	10		
Sangramento	1	3,3	1	2,2
Febre e dor			17	38,6
Febre			6	13,6
Hematúria			5	11,4
Dor			3	6,8
Fossas ocupadas			3	6,8
Hipertensão arterial			2	4,5
Proteinúria			2	4,5
Total	30	100	44	100

Estudou-se, entre outros, a ocorrência de complicações, a necessidade de hemotransfusão, o período de internação após a cirurgia, e a influencia da causa da perda e da técnica cirúrgica empregada na ocorrência das complicações. Estudou-se, ainda, as complicações ocorridas no período 1991-1995 e 1996-1999; o primeiro período refere-se a um levantamento retrospectivo dos casos operados e o segundo ao período em que um protocolo prospectivo de estudo foi iniciado.

Os resultados obtidos nos grupos foram comparados entre si e submetidos à análise estatística pelo teste do qui quadrado e pelo teste exato de Fisher. O nível de significância foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

O tempo cirúrgico, a perda sanguínea intra operatória, a necessidade de hemotransfusão e o período de internação estão resumidos na Tabela-4. No grupo 2 houve maior necessidade de hemotransfusões e o volume transfundido foi maior, porém o período de internação após a cirurgia foi mais prolongado entre os pacientes do grupo 1. Em nenhum dos aspectos cirúrgicos analisados houve diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos.

Ocorreram 19 complicações cirúrgicas que requereram alguma forma de tratamento interven-

**Tabela 4 - Comparação de aspectos cirúrgicos entre os grupos 1 e 2**

<b>Aspecto cirúrgico</b>	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>
Tempo cirúrgico - variação (minutos) (média)	60 - 180 (112)	60 - 300 (129)
hemotransfusão n° pats. (%)	16 53,3%	28 63,6%
Vol. transfundido (ml) - variação (média)	300 - 1500 (289)	300 - 2800
Tempo de internação (dias) - variação (média)	3 - 45 (12,4)	3-35 (7,61)

$P = ns$

cionista entre os 74 procedimentos (25,7%) e um óbito por septicemia decorrente de complicações cirúrgicas (1,4%).

No grupo 1 ocorreram 12 complicações (40%) (Tabela-5). Todos os abscessos de fossa ilíaca foram drenados cirurgicamente. Um paciente foi submetido, no mesmo ato da nefrectomia, a enxerto fêmoro-femoral cruzado devido à ligadura da artéria ilíaca externa que provocou isquemia do membro inferior homolateral. Observou-se um óbito decorrente de septicemia após a nefrectomia.

No grupo 2, ocorreram 7 complicações (15,9%). Todos os abscessos e hematomas também foram tratados cirúrgicamente com boa evolução. A incidência de complicações foi significativamente maior no grupo 1 ( $p = 0,04$ ) (Tabela-5).

**Tabela 5 - Complicações cirúrgicas de 74 nefrectomias de enxerto renal**

<b>Complicação</b>	<b>Grupo 1</b>		<b>Grupo 2</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Infecção de pele e tecido subcutâneo	5	16,7	0	0
Abscesso de fossa ilíaca	5	16,7	4	9,1
Hematoma de fossa ilíaca	0	0	3	6,8
Trombose venosa profunda	2	6,6	0	0
Total	12	40	7	15,9

( $p = 0,04$ )

Entre os pacientes do grupo 2, realizou-se 32 cirurgias pela técnica sub-capsular (72,8%) e 12 pela técnica extra-capsular (27,2%). A ocorrência de complicações cirúrgicas nos 2 sub-grupos foi semelhante (Tabela-6).

**Tabela 6 - Complicações cirúrgicas entre as nefrectomias tardias de acordo com a técnica utilizada**

<b>Técnica cirúrgica (número de casos)</b>	<b>Complicação</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>
Sub-capsular (32)	5	15,6
Extra-capsular (12)	2	16,7

$P = 1,00 \text{ ns}$

Ainda no grupo 2, não se observou diferença na ocorrência de complicações quando se realizou ligadura individualizada do pedículo renal ou sutura “em massa” do mesmo (Tabela-7)

**Tabela 7 - Complicações cirúrgicas entre as nefrectomias tardias de acordo com a técnica utilizada**

<b>Técnica cirúrgica (número de casos)</b>	<b>Complicação</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>
Ligadura individualizada (23)	4	17,4
Sutura “em massa” (21)	3	14,3

$P = 1,00 \text{ ns}$

No grupo 1, 16 pacientes receberam pelo menos um pulso de metilprednisolona (dose de corticóide variando entre 1,5 e 3g) para tratamento de rejeição celular aguda. Sete destes pacientes (43,8%) apresentaram complicações cirúrgicas contra 3 complicações entre os que não receberam corticóide (21,4%) ( $p = \text{ns}$ ).

A ocorrência de complicações cirúrgicas de acordo com o uso de dreno na fossa ilíaca está resumida na Tabela-8. No grupo 1, a incidência de complicações entre os pacientes em que se utilizou dreno na cavidade (33,3%) foi menor em relação aos pacientes não submetidos à drenagem (50%) ( $p = 0,458 \text{ ns}$ ). No grupo 2, a ocorrência de complicações foi menor quando não se utilizou dreno, 12,5%, contra 17,9% nos pacientes com dreno ( $p = 1,00 \text{ ns}$ ) (Tabela-8).

No grupo 1, a incidência de complicações cirúrgicas entre os 16 pacientes que perderam seus

**Tabela 8 - Complicações cirúrgicas de acordo com a drenagem da fossa ilíaca**

	<b>Grupo 1</b>		<b>Grupo 2</b>	
	<b>n</b>	<b>Complicação %</b>	<b>n</b>	<b>Complicação %</b>
Com dreno	18	6 (33,3)	28	5 (17,9)
Sem dreno	12	6 (50)	16	2 (12,5)
Total	30	12 (40)	44	7 (17,9)

enxertos por problemas imunológicos foi 31,3%, quando comparados a 50% de complicações entre os que perderam os enxertos por problemas não imunológicos. Os 2 casos de trombose venosa profunda ocorreram em pacientes que perderam seus enxertos por trombose de veia renal. No grupo 2, 17,9% dos pacientes que perderam seus enxertos por causa imunológica apresentaram complicações contra 18,8% entre os que perderam o enxerto por problemas não imunológicos.

Trinta nefrectomias foram realizadas entre 1991 e 1995, observando-se 12 complicações (40%) neste período; entre 1995 e 1999 realizou-se 44 cirurgias, com 7 complicações cirúrgicas (15,9%) ( $p = 0,04$ ).

## DISCUSSÃO

Os trabalhos iniciais sobre nefrectomias de enxertos renais não funcionantes datam da década de 60 e apresentam altas incidências de complicações cirúrgicas, sobretudo infecciosas e, alta mortalidade, devido ao intenso grau de imunossupressão e à uremia dos pacientes (3,4). Nesta época, recomendava-se a remoção sistemática dos enxertos não funcionantes devido aos seus efeitos deletérios para os pacientes e sobre um eventual re-transplante (5,6). Hume, em 1966 recomendava a remoção sistemática do enxerto baseado no fato que a sobrevida de um segundo enxerto seria melhor se o primeiro fosse removido, conduta também seguida por Gifford e Sloof (5,7).

Graças às altas morbidade e mortalidade, já nesta época passou-se a questionar a realização rotineira desta cirurgia e alguns autores, entre eles Gustafsson & Ianhez (8,9), passaram a indicar a remoção do enxerto somente quando estes causassem algum problema ao paciente. Em nosso meio, Campagnari demonstra que a nefrectomia de rins transplantados apresenta baixa morbidade e mortalidade e beneficia o re-transplante em casos de perda precoce do enxerto (10).

As complicações clínicas causadas pela manutenção do enxerto não funcionante “in situ” estão relacionadas com a rejeição e necrose. A ocorrência de infarto renal, isquêmico ou hemorrágico predispõe o enxerto à infecção (8). Adicionalmente, a in-

tensa resposta inflamatória observada no processo de rejeição explica o quadro clínico de febre, dor abdominal e hematúria que ocorrem nestes pacientes. A rejeição hiperaguda ou rejeições celulares muito intensas acompanhadas de necrose tubular aguda podem levar à ruptura renal obrigando freqüentemente a nefrectomia de urgência (11).

Desta forma, atualmente as indicações estão bem definidas, removendo-se sistematicamente os enxertos perdidos precocemente por problemas imunológicos ou cirúrgicos e, aqueles perdidos tarde, são removidos quando causam algum efeito deletério ao receptor, tais como dor, febre e hematúria não responsivos ao tratamento com corticóides, hipertensão ou proteinúria severas; indica-se também a remoção do enxerto sem função quando da necessidade de fossa ilíaca livre para um re-transplante. Mais raramente podem ser removidos por outras alterações patológicas do enxerto como tumores, litíase, hidronefrose e abscessos renais (8). Segundo estas indicações, a taxa de nefrectomias de enxertos não funcionantes varia entre 40 e 60% (1).

A morbidade das nefrectomias do enxerto varia entre 2 e 26% (1,4,12,13). Entre as complicações mais comuns citam-se as infecções de pele e tecido subcutâneo, os hematomas e abscessos em fossa ilíaca, as hemorragias intra e pós-operatórias, as linfoceles, trombose venosa profunda, fístula urinária e lesões dos nervos obturador e fêmoro-cutâneo, além de complicações gerais como hemorragia digestiva e broncopneumonia (12,13). As complicações mais freqüentes são as de natureza hemorrágica, variando entre 6 e 17% (1,14). São também as responsáveis pelo maior número de re-intervenções (1). São mais freqüentes quando se utiliza a técnica extra-capsular e quando as anastomoses vasculares são do tipo término-lateral com os vasos ilíacos (11,19), fato que não se observou nesta casuística. As infecções bacterianas e fúngicas da ferida operatória e da loja renal estão em segundo lugar em freqüência, variando entre 3,5% e 56% (1,19).

A mortalidade das nefrectomias varia entre 0 e 10% e apresentou queda após a introdução da ciclosporina (1). Entre as causas mais comuns de óbito estão a septicemia e as complicações advindas do choque hemorrágico (1).

Nesta casuística ocorreram 19 complicações (25,7%) e um óbito por septicemia (1,4%), sendo significativamente mais freqüentes entre as nefrectomias precoces (40%), dado corroborado pela literatura (15,16).

O tempo cirúrgico, a necessidade de hemotransfusão e o volume de sangue transfundido foram maiores entre as nefrectomias tardias, fato que reflete maior dificuldade técnica do ato cirúrgico, porém o tempo de internação após a cirurgia neste grupo foi menor, pela menor incidência de complicações.

Alguns fatores são importantes na redução de complicações cirúrgicas; a utilização sistemática de antibióticos profiláticos de largo espectro reduziu significativamente a ocorrência de complicações infeciosas (19). Sutherland & Rosenthal (14,16) afirmam ser a técnica sub-capsular fundamental na redução da morbidade das nefrectomias tardias, pois evita lesões vasculares e viscerais graves na tentativa de remover o enxerto que se encontra aderido aos vasos ilíacos do receptor ou estruturas intra-peritoneais adjacentes. Nesta linha, em nosso serviço, as nefrectomias recentes geralmente são realizadas pela técnica extra-capsular e as nefrectomias tardias pela via sub-capsular. A ligadura do pedículo é realizada acima da linha de sutura da anastomose e sempre que possível com ligadura individualizada dos vasos ou por sutura "em massa" do mesmo sobre uma pinça vascular tipo "Satinsky", conforme técnica descrita por Albarán (17) e adaptada para rins transplantados por Sutherland (14). Cerca de 70% das nefrectomias tardias do enxerto, em todo o mundo, são realizadas pela técnica sub-capsular, corroborando tendência da literatura (1,15). Entretanto, nesta casuística, quando comparamos a técnica sub-capsular com a extra-capsular nas nefrectomias tardias e a realização de ligadura individualizada do pedículo renal com sutura "em massa" do mesmo, não houve diferença no que concerne às complicações cirúrgicas contrariando dados da literatura e corroborando os dados de Campagnari (1,10,14,16).

Nesta casuística a incidência de complicações cirúrgicas entre as nefrectomias recentes, foi maior nos pacientes que receberam tratamento de episódios de rejeição celular aguda. Apesar de não apresentar diferença estatisticamente significativa

nota-se a influência da pulsoterapia com corticóide na ocorrência de complicações.

Notou-se também maior incidência de complicações cirúrgicas nas nefrectomias recentes de pacientes que perderam seus enxertos devido a complicações cirúrgicas. Os dois casos de trombose de veia ilíaca ocorreram em pacientes que perderam seus enxertos devido à trombose da veia renal, fato que deve alertar os cirurgenos para a profilaxia desta complicações.

Analisou-se a utilidade da drenagem da fossa ilíaca na prevenção de complicações; a maioria dos autores a recomenda somente nos casos em que não se consegue boa hemostasia, em casos de infecção do enxerto ou de fistula urinária (1). Temos seguido esta regra utilizando drenos de sucção a vácuo, tubulares ou túbulo-laminares. Notamos que nas nefrectomias precoces a incidência de complicações foi menor quando da sua utilização e nas nefrectomias tardias houve pequena diferença em favor dos casos em que não se utilizou dreno. Conclui-se que o dreno é útil, porém não contribui para reduzir significativamente as complicações.

Nesta casuística observou-se ainda número significativamente maior de complicações nas cirurgias realizadas entre 1991 e 1995 quando comparadas com as realizadas após este período, quando passaram a ser objeto de estudo o que mostra que a instituição de um protocolo de pesquisa com consequente sistematização da técnica pela equipe cirúrgica resulta em diminuição das complicações.

## CONCLUSÕES

A análise de 74 nefrectomias de enxertos renais não funcionantes mostra que a incidência de complicações cirúrgicas é maior entre pacientes que tem seus enxertos removidos nos primeiros 90 dias após o transplante. Nesta casuística, a técnica sub-capsular, empregada em parte dos enxertos removidos tardivamente, não apresentou menor incidência de complicações apesar de facilitar o ato cirúrgico. Não houve influencia significativa da causa da perda do enxerto na ocorrência de complicações e a drenagem da fossa ilíaca não contribuiu significativamente para a redução de complicações cirúrgicas, tanto entre as nefrectomias recentes como nas tardias.

## REFERÊNCIAS

1. Aparicio TF, López BM, Gómez BF, Villar GP, Gonzalez RD, Galvis OL: Transplantectomia renal. Arch Esp de Urol, 49: 1079-1091, 1996.
2. Pompeo ACL, Campos Freire G, Campagnari JC, Borrelli M, Arap S: Implantação uretero vesical invaginante no restabelecimento do trato urinário em homotransplante renal. Experiência de 250 casos. Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo, 41: 20-23, 1986.
3. Schweizer RT, Kountz SL, Belzer FO: Wound complications in recipients of renal transplants. Ann Surg, 177: 58-61, 1973.
4. Sinha SN, Castro JE: Allograft nephrectomy. Brit J Urol, 48: 413, 1976.
5. Gifford RW, Deohar SD, Stewart BH: Retransplantation after failure of first renal homografts. JAMA, 199: 135-139, 1967.
6. Sloof MJ, Tegzess AM, Fidler VJ: Cadaveric kidney transplantation: is it justified? EDTA, 16: 347-349, 1979.
7. Hume DM, Lee HM, Williams GM: Comparative results of cadaver and related donor renal homografts in man, and immunologic implications of the outcome of second paired transplants. Ann Surg, 164: 352-356, 1966.
8. Gustafsson A, Groth CG, Halgrimson CG, Penn I, Starzl TE: The fate of renal homografts retained after retransplantation. Surg, Gynec & Obst, 137-140, 1973.
9. Ianhez LE, Correia WLS, Lucon AM, Góes GM, Sabbaga E: Re-transplante renal: análise de 41 casos. Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo, 32: 262-266, 1977.
10. Campagnari, JC: Estudo Crítico de 83 Transplantes Renais após perda Funcional Tardia. Tese (doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, SP, p. 286, 1988.
11. Di Sesa VJ, Tilney NL: Conservative management of the failed allograft: indications for transplant nephrectomy. Curr Surg, 39: 417-418, 1982.
12. Chiverton SG, Murie JA, Allen RD, Morris PJ: Renal transplant nephrectomy. Surg Gynec & Obst, 164: 324, 1987.
13. Lechevallier E: Transplantectomies rénales: étude multicentrique du comité de transplantation de l'association française d'urologie. Prog Urol, 5: 204-210, 1995.
14. Sutherland DER, Simmons RL, Howard RJ, Najarian JS: Intracapsular technique of transplant nephrectomy. Surg Gynec & Obst, 146: 051-053, 1978.
15. Descotes JL, Voirin L, Bayle F, Rambeaud JJ, Faure G: Transplantectomies rénales: techniques chirurgicales et résultats. A propos de 60 patients. Prog Urol, 3: 627-636, 1993.
16. Rosenthal JT, Peaster ML, Laub D: The challenge of kidney transplant nephrectomy. J Urol, 149: 1395-1397, 1993.
17. Albarrán J: Medicine opératoire des voies urinaires. Ed. Masson, p. 255, Paris, 1909.
18. Sharma DK, Pandey AP, Nath V: Allograft nephrectomy: a 16 year experience. Br J Urol, 64: 122-127, 1989.
19. Kohlberg WI, Tellis VA, Bhat DJ, Driscoll B, Veith FJ: Wound infections after transplant nephrectomy. Arch Surg, 115: 645-646, 1980.

*Received: November 30, 1999*

*Accepted after revision: February 22, 2000*

## RESUMO

### NEFRECTOMIA DE RIM TRANSPLANTADO: AVALIAÇÃO DE 74 PROCEDIMENTOS

Objetivo: avaliar a evolução e complicações das nefrectomias de rins transplantados.

Casuística e Métodos: foram estudadas 74 nefrectomias de rins transplantados realizadas entre junho de 1991 e agosto de 1999, dividindo-se os pacientes em 2 grupos: pacientes operados até 90 dias após o trans-

plante (grupo 1) e após este período (grupo dois). Analisou-se, entre outras, a influencia da técnica cirúrgica, da causa da perda do enxerto e da imunossupressão, na ocorrência de complicações cirúrgicas.

Resultados: a incidência de complicações foi 25,7%, sendo maior entre as cirurgias do grupo um (40%) quando comparadas às do grupo 2 (15,9%) ( $p = 0,04$ ). O tempo cirúrgico médio foi maior no grupo 2 (129 minutos) em relação ao grupo 1 (112 minutos) ( $p = ns$ ). A necessidade de hemotransfusão também foi maior no grupo 2 (63,6%) em relação ao grupo 1 (53,3%) ( $p = ns$ ), bem como o volume médio de sangue transfundido (550 ml no grupo 2 contra 289 ml no grupo 1) ( $p = ns$ ). Não houve influencia significativa da técnica cirúrgica, da causa da perda do enxerto e da imunossupressão sobre a ocorrência de complicações.

Conclusões: apesar do menor tempo cirúrgico e menor necessidade de hemotransfusão, as nefrectomias realizadas nos primeiros 90 dias após o transplante apresentam maior índice de complicações provavelmente devido a pior condição clínica dos pacientes.

**Unitermos:** rim, transplante renal, nefrectomia do enxerto, complicações  
**Braz J Urol, 26: 163-170, 2000**

---

**Correspondence address:**

Eduardo Mazzucchi  
Rua João Moura, 627 cj.23  
São Paulo, SP, 05412-001  
Fax: (11) 881-7003  
E-mail:mazuchi@zaz.com.br

## FREE TO TOTAL PSA RATIO IN THE DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER

NELSON RODRIGUES NETTO JR, JEAN ADONIS IKONOMIDIS, PEDRO LUIZ CORTADO,  
MAURÍCIO RODRIGUES NETTO, CÉSAR NARDY ZILLO

Beneficência Portuguesa Hospital, São Paulo, SP, Brazil

### ABSTRACT

Purpose: To assess the variation on the diagnostic rate of prostate cancer, using two different cut-off levels of the free to total PSA ratio; 15 and 20%.

Material and Methods: Between January 1997 and March 1999, the records of 131 patients with histological diagnosis of prostate cancer were reviewed. A total of 75 men, mean age of 63 years, with PSA levels between 4 and 10 ng/ml and normal digital rectal examination were included in this study. The data of these patients were analyzed in two different perspectives (situations) according to the free to total PSA ratio cut-off. In situation A, the free to total PSA ratio was 20%, and in situation B was 15%. The patients were then divided into 3 groups for each situation. For situation A: group 1, the ratio was less than 10%; group 2, the ratio was between 11 and 20% and in group 3 the ratio was greater than 20%. For situation B: group 1, the ratio was less than 10%; group 2 ratio between 11 and 15% and group 3 ratio greater than 15%.

Results: A total of 50.67% of the patients presented a free to total PSA ratio lesser than 10%; 38.66% between 11 and 20% and 10.67% greater than 20% in situation A. In situation B a total of 50.67% had a PSA ratio lesser than 10%, 17.33% presented a ratio between 11 and 15% and 32% had a PSA ratio greater than 15% ( $p < 0.01$ ).

Conclusion: There was a statistical difference in the detection of prostate cancer using the cut-off of 20% of free to total PSA ratio. The use of a cut-off of 15% of free to total PSA ratio can underscore the incidence of prostate cancer in patients with total PSA level between 4-10 ng/ml.

**Keywords:** prostate, prostate cancer, diagnosis, PSA, free to total PSA ratio  
**Braz J Urol, 26: 171-175, 2000**

### INTRODUÇÃO

A partir de 1987, a determinação sérica do antígeno específico prostático (PSA) vem sendo largamente utilizada no diagnóstico precoce do câncer da próstata (CAP). Entretanto, o PSA não pode ser considerado como um bom marcador tumoral, pelo fato de ser tecido específico e não tumor específico. Outro fator, é a relativa perda de especificidade, quando os níveis séricos estão entre 4 e 10 ng/ml a chamada “zona cinzenta”, onde há prevalência de 25% de câncer da próstata (1). A maioria dos tumores prostáticos, órgãos confinados, apresenta níveis de PSA menor que 10 ng/ml, enquanto que mais da metade dos tumores avançados têm PSA maior que 10

ng/ml (2). As biópsias da próstata vêm sendo indicadas, portanto, para a detecção do câncer da próstata em estádios potencialmente curáveis, em casos cujos níveis de PSA são cada vez menores, o que leva a uma quantidade numerosa de biópsias desnecessárias (3).

Tendo em vista essas limitações, diversos conceitos foram idealizados para incrementar a especificidade do PSA, sem perder sua sensibilidade, incluindo a velocidade, a densidade e a correlação entre os níveis do PSA e a idade do paciente. Recentemente, quando os valores do PSA se encontram entre 4 e 10 ng/ml, o uso da referência idade específica para o PSA total além do toque, contribui para aumentar significativamente a especifici-

cidade do PSA, diminuindo em até 30% o número de biópsias desnecessárias (4). E quando se utilizou a relação livre/total do PSA obteve-se uma diminuição de 35% da quantidade de biópsias, embora houvesse uma perda de 11% dos casos (5). Surgiu a questão, qual seria o nível de corte da relação PSA livre/total para se indicar a biópsia da próstata. Alguns autores preconizam 25%, enquanto outros utilizam 15, 18 e 20% (6). Um aspecto muito importante é que os níveis de corte variam de acordo com o método de dosagem do PSA (6-8). A maioria dos métodos utilizados pelos laboratórios no Estado de São Paulo considera normal o PSA total até 4 ng/ml e 20%, o nível de corte da relação livre/total.

Neste estudo, o objetivo é comparar 2 níveis de corte da relação percentual do PSA livre/total em pacientes com diagnóstico prévio de câncer da próstata.

## MATERIAL E MÉTODOS

Retrospectivamente, entre janeiro de 1997 e março de 1999 foram revisados os prontuários de 131 pacientes com o diagnóstico anatomopatológico de câncer da próstata. Os casos selecionados para o estudo incluíram 75 pacientes que apresentavam câncer da próstata (pT1c), ou seja, toque retal normal e PSA total (PSAT) entre 4 e 10 ng/ml. Todos apresentavam PSA livre (PSAL) e a relação PSAL/PSAT. As idades dos pacientes variaram entre 50 e 75 anos, mediana 63 anos. Dentre eles, 47 foram submetidos à prostatectomia radical, 20 pacientes à radioterapia externa conformal e 8 foram tratados com bloqueio androgênico completo.

A dosagem do PSA foi realizada pelo método Enzyme Immuno Assay® do Laboratório Abbott. Após a coleta do sangue, o plasma era mantido à temperatura de 20C a 80C, e processado dentro de 24 horas. O mesmo plasma sanguíneo era utilizado na determinação do PSAT e PSAL.

Os resultados das dosagens foram estudadas em duas situações, de acordo com o nível de corte da relação livre-total do PSA. Na situação A, o nível de corte era de 20%; e na situação B, de 15%. Em cada uma das situações, os resultados foram divididos em 3 grupos. Grupo 1, quando a relação era menor ou

igual a 10%; grupo 2, entre 11 e 20% e grupo 3, maior que 20%. Na situação B: grupo 1, relação menor ou igual a 10%; grupo 2, entre 11 e 15% e grupo 3, maior que 15%. Os valores obtidos nas duas situações foram comparados, utilizando-se o teste do X<sup>2</sup> com 2 graus de liberdade, considerando-se significantes os valores de p < 0,05.

## RESULTADOS

Os mesmos 75 pacientes com toque retal normal e PSA entre 4 e 10 ng/ml foram analisados nas situações A e B.

Na situação A (nível de corte de 20%) - grupo 1 (relação menor ou igual a 10%) era representado por 38 pacientes (50,67%), o grupo 2 (relação entre 11 e 20%), 29 pacientes (38,66%), e o grupo 3 (relação maior que 20%), 8 pacientes (10,67%) (Tabela-1).

**Tabela 1** - Nível de corte 20% para a relação PSA livre e total

Relação PSA L/T (%)	Pacientes (%)
≤ 10	38 (50,67)
11 - 20	29 (38,66)
> 20	8 (10,67)
Total	75(100,0)

Situação B (nível de corte 15%) - grupo 1 (relação menor ou igual a 10%), os mesmos 38 pacientes (50,67%), grupo 2 (relação entre 11 e 15%), 13 pacientes (17,33%) e grupo 3 (relação maior que 15%), 24 pacientes (32%) (Tabela-2).

A aplicação do teste do X<sup>2</sup> mostrou diferença significante entre as duas situações (p < 0,01), ou seja, os pacientes com câncer da próstata, em sua

**Tabela 2** - Nível de corte 15% para a relação PSA livre e total

Relação PSA L/T (%)	Pacientes (%)
≤ 10	38 (50,67)
11 - 15	13 (17,33)
> 15%	24 (32,0)
Total	75 (100,0)

maioria (89,3%), apresentam relação do PSA menor que 20%.

## DISCUSSÃO

O uso rotineiro do PSA sérico, sem dúvida, incrementou a detecção precoce do câncer da próstata. Entretanto, apesar da alta sensibilidade, a especificidade é relativamente baixa. A biopsia da próstata é recomendada para pacientes que apresentam a próstata alterada ao toque retal ou valores anormais do PSA, acima de 4 ng/ml, quer associada quer isoladamente (15% dos casos). Aqueles que têm toque normal e PSA entre 4 e 10 ng/ml, representam a área cinzenta do diagnóstico. A elevação do PSA total (PSAT) indica maior risco (25% comparado a 4% do risco na população com PSAT abaixo de 4 ng/ml), mas, neste caso, 75% das biópsias são negativas, portanto desnecessárias.

O PSA existe sob várias formas no plasma sanguíneo; a maior fração está acoplada a inibidores de proteases, porém uma não está ligada a essas proteínas, o PSA livre. Embora atualmente não haja explicação, o PSA livre (PSAL) encontra-se reduzido nos pacientes com câncer da próstata, ao contrário do verificado nos portadores de hiperplasia benigna, que apresentam taxas mais elevadas. Diversos investigadores tentaram utilizar essas diferentes proporções para melhorar a especificidade do PSA nos pacientes com câncer.

Um estudo realizado em 7 centros de referência americanos, envolvendo 773 pacientes, utilizou 2 níveis de corte, 22 e 25%. Dos 379 pacientes com câncer, 10 e 5%, respectivamente, ficaram acima dos níveis de corte, aumentando a especificidade do PSA para até 95% (1). Na Finlândia, outra série, envolvendo 333 pacientes, comparou a relação percentual do PSA em pacientes com hiperplasia benigna e câncer da próstata. Dentre os portadores de câncer, 10% apresentavam relação maior que 20%, enquanto 46% tinham relação menor que 10%. Quando o nível de corte foi 15%, observou-se que 23% dos casos de câncer ficaram acima desse limite, o que diminuiu a especificidade do PSA para 90%. Da mesma forma, outros estudos demonstraram resultados semelhantes com a aplicação da relação livre-total do PSA (9).

O presente estudo demonstrou que, em nossos pacientes, em 50,67% das vezes, a relação do PSA esteve abaixo de 10%. Quando aplicado o nível de corte de 20%, observou-se que apenas 10% dos pacientes com câncer situavam-se acima desse nível, ao passo que, utilizando-se o nível de corte de 15%, mais de um terço dos pacientes apresentavam valor superior. Portanto ao se diminuir o nível de corte da relação livre/total do PSA para se indicar biopsia, deixaria de ser diagnosticado um contingente importante de casos com câncer.

## CONCLUSÃO

Os resultados encontrados vêm ao encontro dos dados da literatura, podendo-se concluir que a relação percentual do PSA, com utilização do nível de corte de 20%, pode-se diagnosticar mais 21,33% de casos de câncer, portanto de grande valia para o diagnóstico.

## REFERÊNCIAS

- Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, de Kernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subon EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Sowthwick PC. Use of the percentage of free PSA to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease. *JAMA*, 279: 19, 1542-1547, 1998.
- Panneck J, Rittenhouse HG, Chan DW, Epstein JI, Walsh PC and Partin AW. The use of percent free PSA for staging of men with clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 159: 1238-1242, 1998.
- Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with elevated serum PSA values. *J Urol* 151: 1571-1574, 1994.
- Bangma CH, Rietbergen JBW, Schroeder FH. The free to total PSA ratio improves the specificity of PSA in screening for prostate cancer in general population. *J Urol* 157: 2191-2196, 1997.
- Bangma CH, Kranse R, Blijenberg BG and Schröder FH. The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part 1. Results of a

- retrospective evaluation of 1726 men. *Urology*, 46: 773-778, 1995.
6. Chan DW, Sokoll LJ, Jones KA. Clinical evaluation of two free PSA assays in combination with different total PSA assays. *J Urol* 157: 112, 1997.
  7. Fortunato A, Dorizzi RM, Marchi G, Davini A, Cocco C. Fpsa/tPSA ratios obtained using nine commercial assays. *Clin Chem* 42: 268, 1996.
  8. Jung K, Stephan C, Lein M. Analytical performance and clinical validity of two free PSA assays compared. *Clin Chem* 42: 1026-1033, 1996.
  9. Recker F, Kwiatkowski MK, Piironen T. Free to total PSA ratio improves the specificity for detecting prostate cancer in patients with prostatism and intermediate PSA levels. *Br J Urol* 81: 532-538, 1998.

*Received: January 10, 2000*

*Accepted after revisions: March 29, 2000*

## COMENTÁRIO EDITORIAL

O autor apresenta um levantamento retrospectivo da relação livre/total do PSA em 75 pacientes do nosso meio, com diagnóstico prévio de câncer de próstata. Reproduz os resultados observados na literatura sobre a importância da relação, quando o PSA total se encontra entre 4 e 10 ng/ml. Apresenta de modo elegante as diferenças observadas na frequência dos casos de câncer, quando utiliza nível de corte de 10, 15 e 20% na relação, os quais foram respectivamente 50, 68 e 90%.

Seria muito interessante conhecer o total de indivíduos submetidos à biópsia. Assim poderíamos saber, embora válido apenas para a presente amostra, quais as diferentes taxas de detecção, especificidade e falsos negativos, observadas com as diferentes relações do PSA.

*Homero Oliveira de Arruda  
Disciplina de Urologia, UNIFESP*

## COMENTÁRIO EDITORIAL

O presente estudo confirma que na população brasileira, impulsionada pela sua miscigenação, a utili-

zação da relação do PSA livre/total (L/T) pode ser importante para a indicação da biópsia prostática no paciente com PSA entre 4-10 ng/ml, evitando sua realização em pacientes com relação > 20%, nos quais o diagnóstico de HPB é maior de 75%.

Tanto nos EUA, Europa, como no nosso país, cada vez mais se realiza o diagnóstico do câncer de próstata no estádio clínico T1c, ou seja ao redor de  $10^8$  células. Infelizmente apesar do diagnóstico ser considerado precoce não o é, pois um nódulo prostático com 1g ou  $10^9$  células já é palpável ao toque retal, e o paciente não sobrevive a 1 Kg de câncer ou seja  $10^{12}$  células. Nos países do primeiro mundo se observa uma migração do diagnóstico do câncer de próstata (CaP) para o estádio clínico T1c, chegando a índices de 50% (SEER-ACS, 1998).

A relação PSAL/T foi melhor do que o PSA da zona transicional, a densidade do PSA, a velocidade do PSA e o PSA total para o diagnóstico do CaP em pacientes com PSA entre 2,5 e 4 ng/ml (1).

A probabilidade de CaP quando a relação PSAL/T estiver entre >15-20% é de 34% em média, e de 71%, quando a relação for menor que 9% (2).

Outra importante contribuição que vem sendo fornecida pela relação PSAL/T é que alguns autores relataram que os pacientes com relação >15% tem 70% de prognóstico favorável quando avaliado o anatomo-patológico após a prostatectomia radical, enquanto que aqueles com relação <15% tem apenas 35% de prognóstico favorável ( $p<0,001$ ) (3).

## Referências

1. Djavan B, Remzi M, Seitz C, Marberger M, Zlotta A, Hammerer P: Serum-PSA, F/T PSA, PSAD, PSA-TZ and PSA velocity: Early detection of prostate cancer in men with serum PSA level of 2.5 to 4.0 ng/ml. *J Urol*, 161: Abst. 355, 1999.
2. Chan DW, Sokoll LJ, Partin AW, Wong PY, Sasse E, Montie J, Wojno K, Crawford D, Moul JW, Lynch J, Marley G, Woolf P, Wright Jr G, Vessela R: The use of % free PSA (% f PSA) to predict prostate cancer probabilities: An eleven center prospective study using an automated immunoassay in a population with non-suspicious DRE. *J Urol*, 161: Abst., 353, 1999.

3. Southwick PC, Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Gasior GH, Parson RE, Loveland KG: Prediction of post-radical prostatectomy pathological outcome for stage T1c prostate cancer with percent free specific antigen: A prospective multicenter clinical trial. *J Urol*, 162: 1346-1351, 1999.

*Francisco Paulo da Fonseca  
Serviço de Urologia  
Hospital do Câncer, São Paulo*

## RESUMO

### RELAÇÃO PSA LIVRE/TOTAL NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DA PRÓSTATA

**Objetivo:** Verificar a variação na taxa de diagnóstico de câncer da próstata, em 2 níveis de corte, 15 e 20%, na relação livre/total do PSA.

**Material e Métodos:** no período de janeiro de 1997 a março de 1999 foram estudados os protocolos de 131 pacientes com diagnóstico anatomo-patológico de câncer da próstata. Destes, foram incluídos no estudo 75 pacientes com PSA entre 4 e 10 ng/ml, toque retal normal e média de idade de 63 anos.

De acordo com o nível de corte da relação livre/total do PSA foram estabelecidas duas situações distintas A e B, com 3 grupos cada. Na situação A, cujo nível de corte era 20%, o grupo 1 apresentava relação menor ou igual a 10%; o grupo 2, entre 11 e 20% e o grupo 3, relação maior que 20%. Na situação B o nível de corte era 15%, e o grupo 1 apresentava relação menor ou igual a 10%; o grupo 2, entre 11 e 15% e o grupo 3, maior que 15%. Os dados foram tratados estatisticamente pelo teste do X<sup>2</sup> com 2 graus de liberdade e considerados significantes os valores de  $p < 0,05$ .

**Resultado:** Na situação A, 50,67% dos pacientes apresentavam relação menor ou igual a 10%, 38,66% apresentava relação entre 11 e 20% e em 10,67% a relação era maior que 20%. Na situação B, 50,67% apresentavam relação menor ou igual a 10%, 17,33% entre 11 e 15% e em 32% a relação era maior que 15% ( $p < 0,01$ ).

**Conclusão:** A relação livre-total do PSA, com nível de corte de 20%, é de grande valia para a detecção do câncer da próstata.

**Unitermos:** relação livre-total do PSA, câncer da próstata

**Braz J Urol, 26: 171-175, 2000**

---

#### Correspondence address:

Jean Adonis Ikonomidis  
Rua Inhambará, 635/51  
São Paulo, SP, 04520-012

## LONG-TERM FOLLOW-UP OF PATIENTS RECEIVING INTRACAVERNOUS INJECTION THERAPY

ADRIANO ALMEIDA CALADO, UBIRAJARA BARROSO JR, MÁRCIO EL AMMAR  
MULLER, MIGUEL ZERATI FILHO, RUBENS CARLOS MARTUCCI

Institute of Urology and Nephrology, São José do Rio Preto, SP, Brazil

### ABSTRACT

**Introduction:** Vasoactive intracavernosal pharmacotherapy has been extensively used for the treatment of erectile dysfunction. However, there is a lot of concern about the high rates of treatment discontinuation and on patients satisfaction. We investigated the efficacy, side effects, complications and dropout rate for injection therapy in patients who started treatment more than 5 years ago.

**Material and Methods:** A questionnaire was developed to investigate four major areas: erectile response, complications, patient satisfaction and reasons for discontinuation of injection therapy. We studied 72 patients who were started intracavernosal pharmacotherapy more than 5 years ago and have answered the questionnaire.

**Results:** Thirty-eight patients continuing to use injections after five years whereas 34 (47,2%) had discontinued the treatment. The patients mentioned one or more of the following reasons for discontinuation: lack of sexual spontaneity (38%), cost of therapy (35%). The percentage of patients reporting any side effects was nearly identical among those who continued using intracavernosal pharmacotherapy and those who discontinued therapy. Paradoxically, discontinuing intracavernosal pharmacotherapy was apparently unrelated to side effects or etiology of erectile dysfunction.

**Conclusion:** This study shows that because of high initial satisfaction and relatively minor side effects, vasoactive intracavernosal pharmacotherapy should remain as one of the options for long-term treatment of erectile dysfunction. However, despite seemingly doing well, patients often discontinue therapy. Patient criteria for continuing or not continuing with the treatment is an area that needs to be better understood.

**Key words:** erectile dysfunction, intracavernosal pharmacotherapy, impotence  
**Braz J Urol, 26: 176-181, 2000**

### INTRODUÇÃO

A disfunção erétil (DE) é uma entidade clínica complexa, de etiologia multifatorial que atinge aproximadamente 20 milhões de indivíduos nos EUA (1). Após os estudos pioneiros de Brindley (2) e Virag (3) foi iniciada uma nova era no tratamento desta patologia. Atualmente a farmacoterapia intracavernosa (FIC) é uma das modalidades de tratamento não cirúrgico mais efetiva da disfunção erétil. Os agentes vasoativos mais comumente usados são a papaverina, fentolamina e prostaglandina E1 (PGE1), isolados ou em associ-

ações. Quando usadas em combinação estas drogas tem efeito sinérgico e efeitos colaterais reduzidos em relação ao uso de agentes isolados (4,5). Estudos iniciais de acompanhamento tem relatado um alto índice de abandono da terapia, apesar da sua eficácia e dos efeitos adversos serem leves (6-8). Até a presente data poucos são os estudos em nosso meio sobre a eficácia, aderência ao tratamento e taxa de satisfação com o uso deste método terapêutico a longo prazo.

O objetivo do nosso estudo foi avaliar pacientes que iniciaram FIC há mais de 5 anos, e determinar o índice de satisfação, efeitos adversos, compli-

cações e possíveis fatores que influenciaram no abandono do tratamento.

## MATERIAL E MÉTODOS

Um questionário foi desenvolvido para realizar a investigação dos pacientes, abordando 4 principais tópicos (Anexo-1): a) resposta erétil, b) efeitos adversos e complicações, c) satisfação do paciente com o método e d) motivo para abandono do tratamento (se o paciente atualmente não estava usando a medicação). Foram selecionados 100 pacientes que apresentaram resposta satisfatória a FIC e que iniciaram o tratamento há mais de 5 anos. Dos 100 pacientes contatados, 72 responderam ao questionário. Para melhor avaliar a satisfação com o tratamento os paci-

entes foram questionados se recomendariam esta terapia para um amigo. Os prontuários de todos os pacientes foram revisados e avaliados dados relativos a etiologia da disfunção erétil, medicação utilizada, dose, tempo de uso e complicações durante o seguimento. Os pacientes portadores de disfunção erétil são submetidos a uma história clínica detalhada, exame físico e exames complementares quando necessários. Várias formas de tratamento são expostas, incluindo a FIC. Aqueles que são encaminhados para FIC são submetidos inicialmente a um teste de ereção farmaco-induzida. Para todos os pacientes que apresentam resposta positiva (ereção plena) é prescrita a solução trimix na seguinte dosagem: 30 mg de papaverina, 1 mg de fentolamina e 20 mg de PGE1. Após a prescrição da medicação, receberam instru-

### *Anexo 1 - Questionário para avaliação dos pacientes.*

Após início da medicação com que freqüência você consegue ereção e penetração?

nunca       algumas vezes       quase sempre       sempre

Com que freqüência você utiliza a medicação?

3 vezes/semana       2 vezes/semana       1 vez/semana       menos de 1 vez

Qual o grau de dificuldade que você apresenta com a aplicação da medicação?

fácil       dificuldade algumas vezes       sempre tenho dificuldade

Qual a sua satisfação inicial com o tratamento?

muito satisfeito       satisfeito       insatisfeito

Durante o uso você apresentou algum destes efeitos adversos? (pode marcar mais de um)

desconforto após aplicação       ereção prolongada (+ 4 horas)       hematoma

placa ou nódulos no local       infecção       sangramento

mal-estar (sudorese, hipotensão)       outros \_\_\_\_\_

Você parou o uso da medicação devido a algum dos efeitos adversos?

sim       não

Qual o motivo que levou você a interromper o tratamento?

efeitos adversos       medo de injeções       perda da parceira

piora da resposta inicial       medo de efeitos a longo prazo

custo do tratamento       insatisfação com o método

insatisfação da parceira       outros \_\_\_\_\_

Você recomendaria este tratamento a um amigo?

sim       não

ções de como manipular o fármaco, sua conservação e técnica de aplicação, realizando a primeira injeção sob supervisão do médico assistente. A dosagem da solução é ajustada individualmente de acordo com a resposta de cada paciente. Os pacientes são também orientados a retornar ou entrar em contato com o médico se a ereção persistir por mais de 4 horas, e a não exceder três aplicações semanais. O acompanhamento é inicialmente mensal e posteriormente as visitas são espaçadas de acordo com a segurança do paciente com o método.

Para realização da análise dos resultados os pacientes foram divididos em 2 grupos, o grupo I consistiu dos pacientes que interromperam o tratamento durante o seguimento apesar de apresentarem uma resposta inicial satisfatória, e o grupo II foi formado pelos pacientes que continuaram usando a FIC até a data da última avaliação. Os resultados dos 2 grupos referentes a idade, etiologia da disfunção erétil, resposta erétil com a FIC, satisfação com o tratamento, efeitos adversos e razões para abandono da terapia foram avaliados pelo teste do Qui-quadrado.

## RESULTADOS

A idade média dos pacientes foi de 58,2 anos (variando de 44 a 71 anos). Os pacientes apresentaram como etiologia da disfunção erétil fatores psicogênicos, orgânicos e mistos. Trinta e quatro pacientes (47,3%) apresentavam etiologia mista, 21 (29,1%) etiologia orgânica e 17 (23,6%) etiologia psicogênica. Todos os pacientes estudados apresentaram resposta inicial satisfatória com o uso da FIC, sendo a dosagem da solução trimix individualizada. A freqüência média de injeções por mês foi de 5 (variando de 1 a 11 aplicações). Nenhum paciente apresentou resposta negativa ao uso da medicação.

No grupo em estudo, composto de 72 pacientes, os efeitos adversos foram relatados por 43 (59,7%), sendo principalmente de leve intensidade (33 pacientes - 76,7%). As queixas mais freqüentemente relatadas foram hematomas superficiais (49%) e desconforto na aplicação (28%), seguidos em menor freqüência por priapismo, formação de placa e infecção superficial (Tabela-1). Os pacientes que apresentaram priapismo foram tratados, com suces-

so, através de drenagem. O paciente que apresentou infecção superficial no local da aplicação foi tratado com antibioticoterapia oral e curativos, obtendo bom resultado. Não tivemos complicações graves em nossa série.

**Tabela 1 - Efeitos adversos relatados (n = 72 pacientes)**

Efeitos Adversos	Pacientes (%)
Hematomas superficiais	21 (29%)
Desconforto	12 (17%)
Placa	5 (7%)
Priapismo	4 (5,5%)
Infecção	1 (1,3%)

A interrupção do tratamento ocorreu em 34 pacientes (47,2%) e as principais razões para abandono do tratamento estão listadas na Tabela-2. Desse pacientes que abandonaram o tratamento, 46% o fizeram durante o primeiro ano de acompanhamento. Os demais abandonaram o tratamento durante o seguimento em um tempo médio de 15,6 meses (variando de 12,2 à 25 meses).

**Tabela 2 - Razões para abandono do tratamento (n = 34 pacientes)**

Pacientes (%)
Falta de espontaneidade
Custo do tratamento
Redução da resposta erétil
Medo de efeitos a longo prazo
Medo de injeções
Perda da parceira

Quando separamos os pacientes em 2 grupos de acordo com o critério de interrupção do tratamento observamos que não existe diferença significativa com relação ao fator etiológico da DE, a idade dos pacientes ou a incidência de efeitos adversos. Os efeitos adversos foram relatados por 58% dos pacientes do grupo I e 53% dos pacientes do grupo II.

Apesar da elevada taxa de abandono do tratamento, 51 pacientes (71%) recomendariam a terapia.

**Tabela 3 - Comparação entre os pacientes que interromperam (grupo I) e os que continuam (grupo II) em uso de FIC.**

	<b>Grupo I (n = 34)</b>	<b>Grupo II (n = 38)</b>	<b>p</b>
idade média	58,8	58,1	não significativo
efeitos adversos (%)	58	53	não significativo
satisfação inicial (%)	88	85	não significativo
etiology da DE:			
vascular (%)	30	27	não significativo
psicogênico (%)	23	22	não significativo
misto	47	51	não significativo

## DISCUSSÃO

A farmacoterapia intracavernosa (FIC) é uma das principais modalidades terapêuticas no tratamento da disfunção erétil. A taxa de abandono do tratamento relatada na literatura varia de 11 a 80% (6-10). Foi demonstrado em alguns estudos que a maioria dos pacientes abandona a terapia dentro do primeiro ano de seguimento (6). Seria importante que estes pacientes que apresentam risco aumentando para interrupção do tratamento pudessem ser identificados, pois poderiam beneficiar-se de um seguimento mais rígido ou de outras opções terapêuticas. No entanto, os estudos a respeito deste aspecto são escassos na literatura.

Em nosso estudo obtivemos uma taxa de interrupção do tratamento de 47,2%, o que condiz com a literatura (5,8,11,12). Dos pacientes que interromperam a terapia, 46% o fizeram no primeiro ano de seguimento. Analisando a nossa série nos parece que os pacientes que inicialmente apresentam baixa satisfação com a FIC, ou insegurança com o seu uso, tendem a abandonar o tratamento. Confirmando os dados relatados por alguns autores a respeito da importância do treinamento do paciente e do acompanhamento inicial (5). Apesar dos efeitos adversos serem relatados comumente, 59,7% em nosso estudo, eles são de pouca gravidade e na maioria das vezes não deixam seqüelas. A complicações mais relatada em nossa casuística foi a formação de hematoma superficial no local da injeção seguido de desconforto após a aplicação. Nenhum paciente apresentou complicações locais graves ou sistêmicas. Nossos resultados com relação aos efeitos adversos são comparáveis com vários estudos disponíveis, apesar de algumas com-

plicações serem mais freqüentes que outras (12-15). Lakin et al. (12) estudaram um grupo de 100 pacientes seguidos por 29 meses e relataram uma taxa de 20,9% de hematomas e 13,6% de desconforto moderado. Incidência maior destes efeitos adversos foi encontrada por Girdley et al. em um estudo de 78 pacientes, onde encontrou 78 e 30% de dor e hematoma superficial respectivamente. Em nossa série a incidência de efeitos adversos foi praticamente idêntica entre os pacientes que pararam e os que continuaram o tratamento, sugerindo que este fator não está diretamente relacionado com o abandono da terapia. A taxa de efeitos adversos relatados foi de 54% e 51% respectivamente para os grupos I e II (Tabela-3).

De acordo com os nossos dados, idade, etiologia da disfunção erétil, efeitos adversos e complicações não foram fatores de risco para abandono do tratamento com FIC, resultados que condizem com a literatura (16). Gupta et al. (6) relataram em um estudo de 1089 pacientes em uso de FIC uma taxa de interrupção do tratamento de 37,7%. Foi também evidenciado que os pacientes com DE de etiologia vascular apresentavam uma maior tendência ao abandono do tratamento. Estes autores identificam os primeiros 2 meses de tratamento como período crítico para interrupção da terapia (50% dos pacientes suspenderam o uso neste intervalo) e recomendam um seguimento mais rígido durante este período.

Mulhall et al. (17) publicaram recentemente o maior estudo sobre causas de interrupção da terapia intracavernosa. A taxa de abandono do tratamento foi de 31% dentre os 720 pacientes estudados. Foram analisados também efeitos adversos e causas de abandono da FIC. Estes autores concluem que a redução da in-

interrupção no tratamento pode ser obtida através da redução do custo da medicação e da correta indicação, orientação e acompanhamento do paciente.

Quando analisamos os nossos dados relativos ao abandono do tratamento notamos que apesar da maioria dos pacientes apresentar-se inicialmente satisfeita com a medicação, 47,2% interrompem o tratamento ao longo do tempo. As principais razões para interrupção do tratamento foram: falta de espontaneidade do método, custo do tratamento, redução da resposta erétil, medo de efeitos a longo prazo, medo de injeções, e perda da parceira. Vale ressaltar que nossos resultados diferem dos relatados na literatura em freqüência, principalmente no que se refere ao custo do tratamento, que em nosso meio é um fator importante de interrupção da terapia. Apesar da alta taxa de abandono, 71% dos pacientes recomendaram o tratamento. Os nossos dados confirmam que o tratamento da DE com FIC é seguro a longo prazo, sem apresentar complicações graves.

Em nosso trabalho as razões para abandono do tratamento não estão diretamente relacionadas com efeitos adversos objetivos ou queixas orgânicas, o que leva a levantar a hipótese que estes pacientes (que abandonam a terapia) são menos motivados, ou menos satisfeitos com a sexualidade farmacologicamente induzida. Com certeza fatores sociais e psicológicos tem papel fundamental nesta decisão e precisam ser melhor estudados.

## CONCLUSÃO

O tratamento da disfunção erétil com farmacoterapia intracavernosa é seguro e efetivo a longo prazo, no entanto, metade dos pacientes abandona o tratamento com o passar do tempo. O abandono da terapia não tem relação direta com os efeitos adversos, idade do paciente, etiologia da DE ou satisfação geral. Os possíveis fatores psicológicos e sociais que levam o paciente a descontinuar o tratamento merecem ser melhor estudados.

## REFERÊNCIAS

1. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG: Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts male aging study. *J Urol*, 151: 54-61, 1994.
2. Brindley GS: Cavernosal alpha-blockade: a new technique for investigating and treating erectile impotence. *Brit J Psychiat*, 143: 332-337, 1983.
3. Virag R, Frydman D, Legman M, Virag H: Intracavernous injection of papaverine as a diagnostic and therapeutic method in erectile failure. *Angiology*, 35: 79-87, 1984.
4. Valdevenito R, Melman A: Intracavernous self-injection pharmacotherapy program: analysis of results and complications. *Int J Impot Res*, 6: 81-91, 1994.
5. Bennett AH, Carpenter AJ, Barada JH: An improved vasoactive drug combination for a pharmacological erection program. *J Urol*, 146: 1564-1565, 1991.
6. Gupta R, Kirschen J, Barrow RC, Eid JF: Predictors of success and risk factors for attrition in the use of intracavernous injection. *J Urol*, 157: 1681-1686, 1997.
7. Althof SE, Turner LA, Levine SB, Risen C, Kursh E, Bodner D, Resnick M: Why do so many people drop out from auto-injection therapy for impotence? *J Sex Marital Ther*, 15: 121-129, 1989.
8. Sidi AA, Reddy PK, Chen KK: Patient acceptance of and satisfaction with vasoactive intracavernous pharmacotherapy for impotence. *J Urol*, 140: 293-294, 1988.
9. Hollander JB, Gonzalez J, Norman T: Patient satisfaction with pharmacologic erection program. *Urology*, 39: 439-441, 1992.
10. Weiss JN, Badlani GH, Ravalli R, Brettschneider N: Reasons for high drop-out rate with self injection therapy for impotence. *Int J Impotence Res*, 6: 171-174, 1994.
11. Levine SB, Althof SE, Turner LA, Risen CB, Bodner DR, Kursh ED, Resnick MI: Side effects of self-administration of intracavernous papaverine and phentolamine for the treatment of impotence. *J Urol*, 141: 54-57, 1989.
12. Lakin MM, Montague DK, Medendorp SV, Tesar L, Schover LR: Intracavernous injection therapy: analysis of results and complications. *J Urol*, 143: 1138-1141, 1990.

13. Girdley FM, Bruskewitz RC, Feyzi J, Graversen PH, Gasser TC: Intracavernous self-injection for impotence: a long-term therapeutic option? Experience in 78 patients. *J Urol*, 140: 972-974, 1988.
14. Kunelius P, Lukkarinen O: Intracavernous self-injection therapy of prostaglandin E1 in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 11: 21-24, 1999.
15. Lehmann K, Casella R, Blochlinger A, Gasser TC: Reasons for discontinuing intracavernous injection therapy with prostaglandin E1. *Urology*, 53: 397-400, 1999.
16. De la Taille A, Delmas V, Amar E, Boccon-Gibod L: Reasons of dropout from short and long-term self-injection therapy for impotence. *Eur Urol*, 35: 312-317, 1999.
17. Mulhall JP, Jahoda AE, Cairney M, Goldstein B, Leitzes R, Woods J, Payton T, Krane RJ, Goldstein I: The causes of patient dropout from self-injection therapy for impotence. *J Urol*, 162: 1291-1294, 1999.

*Received: November 8, 1999*

*Accepted after revision: March 30, 2000*

## RESUMO

### AVALIAÇÃO A LONGO PRAZO DOS PACIENTES EM USO DE FARMACOTERAPIA INTRACAVERNOSA PARA DISFUNÇÃO ERÉTIL

**Introdução e objetivo:** O uso da farmacoterapia intracavernosa (FIC) no tratamento da disfunção erétil (DE) tem sido largamente empregada em nosso meio. No entanto são poucos os estudos sobre a taxa de satisfação, efeitos adversos e abandono do tratamento a longo prazo. Os objetivos deste trabalho são relatar a taxa de satisfação e efeitos adversos com o tratamento bem como identificar e estudar os fatores envolvidos no abandono da terapia em pacientes que iniciaram FIC há mais de 5 anos.

**Material e Métodos:** Foram contatados para entrevista 100 pacientes que iniciaram FIC há mais de 5 anos, com resposta erétil adequada. Todos os pacientes usaram solução trimix (papaverina + fentolamina + prostaglandina (PGE1)). Setenta e dois pacientes responderam ao questionário com avaliação de 4 principais tópicos: resposta erétil, efeitos adversos, satisfação com o tratamento e motivos para o abandono da terapia. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: pacientes que interromperam o tratamento e os que continuaram com a terapia.

**Resultados:** Os efeitos colaterais foram relatados por 43 pacientes (59,7%), sendo a maioria de leve intensidade. O índice de abandono do tratamento foi de 47,2% (34 pacientes). Os principais efeitos adversos relatados foram hematomas superficiais (49%) e desconforto na aplicação (28%). Entretanto, o número de pacientes que relataram efeitos adversos foi semelhante entre os 2 grupos. Apesar da elevada taxa de abandono, 71% dos pacientes recomendariam a terapia.

**Conclusão:** O tratamento da DE com FIC é seguro e eficaz a longo prazo, no entanto, metade dos pacientes interrompe o tratamento com o tempo. A interrupção da terapia parece não estar diretamente relacionado aos efeitos adversos ou a satisfação.

**Unitermos:** disfunção erétil, terapia intracavernosa, impotência sexual

**Braz J Urol, 26: 176-181, 2000**

---

#### Correspondence address:

Adriano Almeida Calado  
Rua Voluntários de São Paulo, 3826  
São José do Rio Preto, SP, 15015-400  
Fax: (17) 232-2230

## TREATMENT OF RENAL CELL CARCINOMA WITH SYNCHRONOUS SOLITARY BONE METASTASIS

DAIBES RACHID FILHO, ARNALDO DUBEUX, DAIBES RACHID

Beneficência Portuguesa Hospital, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

### ABSTRACT

The incidence of solitary bone metastasis from renal cell carcinoma (RCC) represents 1.6 - 3.6% of all renal metastasis. Nephrectomy increases survival rate by 20 months (18 to 37.5) for patients with solitary lesions; on the other hand, the increase in survival for multiple metastasis is only 2 months (6 to 8). Overall survival after 5 years of aggressive metastasis surgery associated with radical nephrectomy achieves 35-50%. Bone infiltration in patients with multiple organ metastasis occurs in 50% of the patients, and 15-30% of these lesions are unique. Bone pain as first symptom of metastatic disease is seen in 38-48% of this group. We report a case of RCC with synchronous solitary bone metastasis to the femur. A 51 year old healthy man presented bone pain as first symptom of the disease. X-ray of the femur and abdominal computerized tomography were used for the evalution. Treatment started with radical nephrectomy. After 2 months, adjuvant resection of the bone lesion, femoral prosthesis and local radiation therapy completed the treatment. The 2-year follow-up showed no evidence of disease. Synchronous solitary bone metastasis from RCC should thus be managed with aggressive multidisciplinary treatments.

**Key words:** kidney, renal cell carcinoma, bone metastases, surgery  
**Braz J Urol, 26: 182-184, 2000**

### INTRODUÇÃO

O carcinoma de células renais (CCR) apresenta-se em torno de 25-50% dos casos com metástases no momento do diagnóstico. A metástase solitária do CCR representa apenas 1,6 a 3,6% de todas as metástases. A sobrevida em 5 anos após a cirurgia agressiva das metástases metacrônicas varia de 35 a 50% (1). Apresentamos a seguir um caso de CCR com metástase única sincrônica para fêmur, cuja manifestação clínica inicial foi de dor em coxa direita, submetido a nefrectomia radical, ressecção de fêmur com colocação de prótese total, radioterapia local e sua evolução.

### RELATO DE CASO

F.C.M., masculino, 51 anos, procurou o serviço de ortopedia por apresentar dor óssea em coxa direita. Realizou Rx simples de articulação

coxofemoral com laudo normal, sendo orientado para realizar fisioterapia. Como não houve melhoria, repetiu-se o Rx onde uma lesão lítica em fêmur direito foi confirmada pela tomografia computadorizada (TC). Posteriormente o paciente foi submetido à ultra-sonografia e TC de abdômen e próstata, demonstrando volumosa massa sólida com áreas de necrose em rim direito (Figura-1). Rx de tórax normal e cintigrafia com hiperfixação em fêmur direito.

Com o diagnóstico de tumor renal (T3a Nx M1) a nefrectomia radical direita foi realizada com resultado histopatológico de CCR, sem invasão de supra renal, hilar ou gânglios.

Dois meses após cirurgia queixava-se apenas de dor em fêmur direito; sendo assim, optamos por realizar ressecção de fêmur com colocação de prótese total devido ao grande risco de fratura patológica. A histopatologia confirmou carcinoma metastático para fêmur (Figura-2).



**Figura 1** - Tomografia computadorizada mostrando volumosa massa sólida com áreas de necrose em rim direito.



**Figura 2** - Aspecto da lesão lítica em fêmur direito, pós-ressecção.

Posteriormente foi encaminhado para radio-terapia no leito de ressecção óssea.

Dois anos pós-tratamento o mesmo encontrava-se assintomático sem evidência de doença.

## DISCUSSÃO

Em torno de 60-70% dos pacientes com CCR irão desenvolver metástases no curso da doença. O aparecimento de metástases no intervalo de 2 anos após a cirurgia para o tumor primário relaciona-se a uma menor sobrevida (2,3).

O câncer de mama e o CCR são os tumores primários que mais originam metástases para extremidades ósseas, acetábulo e úmero sendo a fratura patológica encontrada em 50% dos casos.

No CCR sincrônico com metástase, somente 22% dos pacientes viveram mais do que 2 anos, enquanto que nos casos de metástase única metacrônica a sobrevida aumenta para 50% quando realizados a cirurgia radical e ressecção da metástase (1).

Em 38-48% dos casos com metástase óssea a sintomatologia de dor foi responsável pela pesquisa e diagnóstico dos tumores de rim (1). Aproximadamente 50% dos pacientes com metástases múltiplas de CCR têm envolvimento ósseo sendo que entre 15 e 30% as lesões são únicas (1). A nefrectomia aumenta a sobrevida de 18 para 37,5 meses na lesão única óssea enquanto para lesões múltiplas o aumento foi de 6 para 8 meses (1).

O diagnóstico de comprometimento ósseo é feito pelo Rx simples e cintigrafia. Os casos de dúvida podem ser esclarecidos com a ressonância magnética e o TC.

O tratamento da lesão óssea visa melhorar a dor, prevenir fratura patológica, aumentar a mobilidade funcional e prolongar a sobrevida.

A cirurgia está indicada para prevenir fraturas quando a metástase é para ossos de sustentação, lesões maiores que 2-3 cm ou destruição de mais de 50% da cortical. A cirurgia compreende ressecção simples, com fixação ou prótese. Alguns autores acreditam que a radioterapia pós-operatória pode beneficiar o tratamento, mas não altera a sobrevida (2).

A lesão solitária óssea sincrônica do CCR parece ser melhor manuseada com nefrectomia radical, ressecção do tumor metastático e radioterapia óssea.

## REFERÊNCIAS

1. Kozlowski J: Management of distant solitary recurrence in the patient with renal cancer. *Urol Clin N Amer*, 21: 601-624, 1994.
2. Van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S,
3. Debruyne FM: Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis. *Eur Urol*, 35: 197-203, 1999.  
Althausen P, Althausen A, Jennings LC, Mankin HJ: Prognostic factors and surgical treatment of osseous metastases secondary to renal cell carcinoma. *Cancer*, 80: 1103-1109, 1997.

---

*Received: July 21, 1999*

*Accepted after revision: April 4, 2000*

**Unitermos:** rim, carcinoma renal, metástase óssea, tratamento  
**Braz J Urol**, 26: 182-184, 2000

---

### Correspondence address:

Daibes Filho  
Visconde Silva 52/1102  
Rio de Janeiro, RJ, 22271-090  
Fax: (21) 266 5179

## POLYPROPYLENE MESH INGUINAL HERNIA REPAIR DURING RADICAL RETROPERitoneal PROSTATECTOMY

CHRISTIANO MACHADO, MIGUEL SROUGI

Division of Urology, School of Medicine, Federal University of São Paulo (UNIFESP), SP, Brazil

### ABSTRACT

Preperitoneal hernia repair is usually employed in conjunction with radical or open prostatectomy in patients with inguinal hernias. In the present paper the authors review the studies on the use of polypropylene mesh to accomplish inguinal hernia repair, emphasizing the basic surgical steps of the Stoppa technique and its clinical results. According to this data it seems that the polypropylene mesh repair is far superior to the available techniques for hernia correction performed at the same time of prostate surgery.

**Key words:** prostatectomy, inguinal hernias, mesh

**Braz J Urol, 26: 185-189, 2000**

### INTRODUÇÃO

O câncer da próstata é o tumor sólido mais freqüente e a segunda causa de morte por câncer em homens. Após a introdução do PSA como método de "screening" houve um aumento do diagnóstico de tumores localizados da próstata e, devido ao grande potencial de cura dos pacientes com expectativa de vida maior que dez anos, têm-se preconizado a prostatectomia radical retropúbica como uma das alternativas nestes indivíduos.

As hérnias inguinais constituem um dos problemas mais comuns na prática clínica e encontram-se presentes em 5 a 12% dos pacientes com câncer de próstata (1). Ademais, estima-se que após a prostatectomia radical exista um aumento na incidência de hérnias inguinais quando comparado à população em geral observando-se o problema em até 12% dos casos (2).

Classicamente, a correção de hérnias durante a prostatectomia radical costuma ser realizada pela técnica pré-peritoneal. A realização da cirurgia, de forma combinada e simultânea tem o intuito de evitar outra anestesia, exige uma única incisão e é bem tolerado e economicamente conveniente para o paciente. A técnica pré-peritoneal, popularizada por Nyhus (3) e defendida por Schlegel & Walsh (1) para sua

utilização durante a prostatectomia radical, acompanha-se, contudo, de elevados índices de recidiva a longo prazo.

Com objetivo de melhorar a eficiência do procedimento, as técnicas de correção de hérnias sofreram uma profunda transformação em meados da década de 80. A principal delas foi a introdução de telas de grandes dimensões para reparo pré-peritoneal, descrita inicialmente por Stoppa et al. (4). Excelentes resultados foram relatados com o emprego desta técnica (5), tornando-a nosso método preferencial de correção de hérnias inguinais primárias ou recorrentes durante a prostatectomia radical.

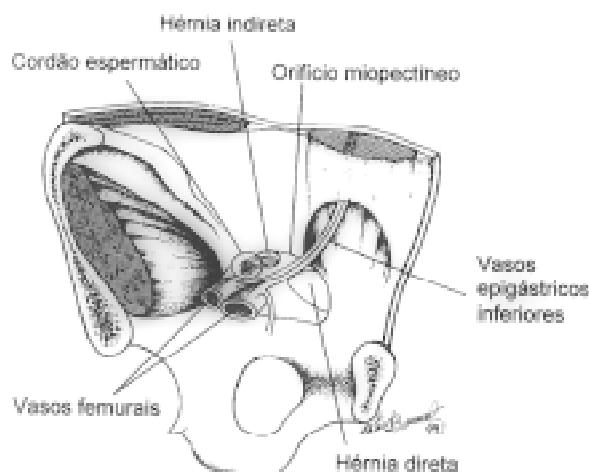
Neste trabalho descrevemos as diversas etapas de correção pré-peritoneal de hérnias inguinais com o uso de tela de polipropileno, realizada durante a prostatectomia radical retropública e discutimos o seu valor na prática urológica.

### TÉCNICA CIRÚRGICA

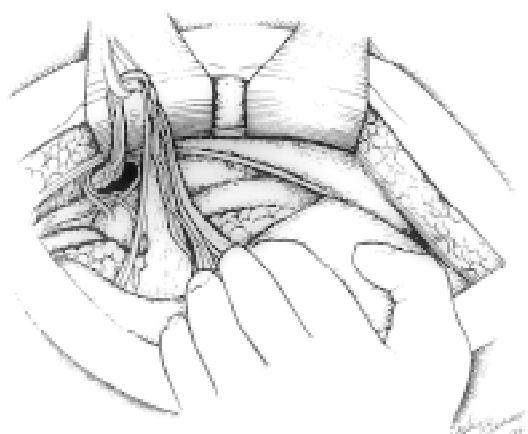
Rotineiramente, os pacientes são submetidos à lavagem intestinal na noite que antecede a cirurgia e recebem antibiótico de largo espectro (ceftriaxone 1g endovenosa) 2 horas antes da intervenção que é mantido até o segundo dia pós-operatório, quando é substituído por antibiótico oral.

Sob anestesia geral o paciente é colocado em decúbito dorsal e hiperextensão do quadril e leve posição de Trendelenburg. Após anti-sepsia adequada da pele e sondagem vesical, realiza-se incisão mediana e infra-umbilical que se estende até a raiz do pênis. Efetua-se então, linfadenectomia ilíaca bilateral seletiva e a seguir a prostatectomia radical de acordo com a técnica de Walsh modificada (6).

Após a finalização da prostatectomia, isolase o cordão espermático, que se encontra junto ao peritônio, colocando-o junto à parede pélvica numa manobra descrita como parietalização (Figuras-1 e 2).



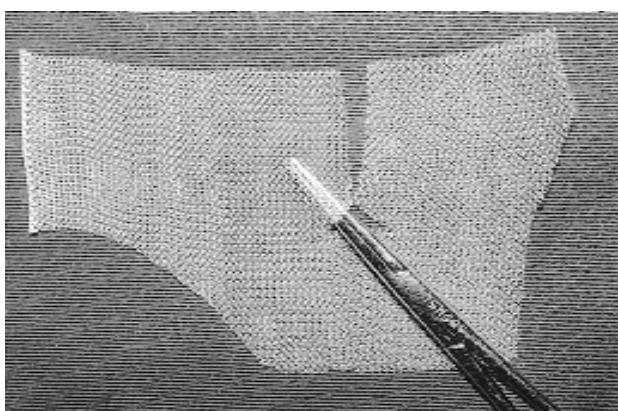
**Figura 1** – O orifício miopectíneo é a área de fraqueza aonde ocorrem as hérnias inguinais (modificado de Choi et al., ref. 7).



**Figura 2** – Dissecção do cordão espermático junto ao peritônio (modificado de Wantz, ref. 5).

O saco herniário é identificado e tratado de acordo com o local, volume e grau de aderência ao orifício miopectíneo. Os sacos das hérnias femoral ou direta são facilmente identificados e liberados dos tecidos adjacentes. Hérnias grandes podem ser amputadas ou invertidas por uma “sutura em bolsa”. Os sacos herniários indiretos devem ser separados das fibras cremastéricas longitudinalmente ao longo do cordão espermático e divididos junto ao seu colo (Figura-2).

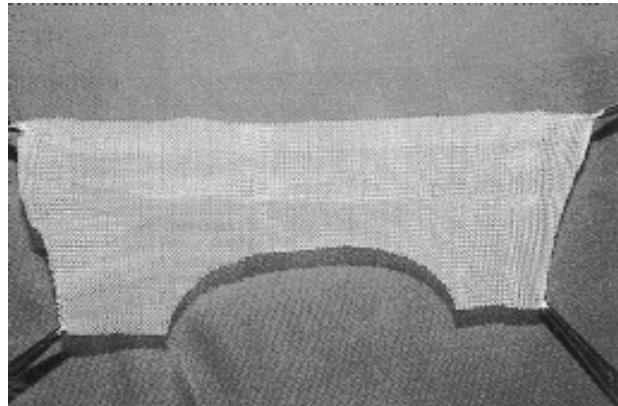
Para realizar a correção definitiva da hérnia inguinal, a tela deve ter a conformação da pelve, sendo que o material utilizado deve ter características que permitam uma aderência aos tecidos, seja tolerante a infecções e seja maleável. Assim, nossa preferência é pela tela de polipropileno. A prótese precisa cobrir todo o orifício miopectíneo, local por onde todas as hérnias se desenvolvem e, por isto, o tamanho da prótese e seu formato têm um papel de extrema relevância. Em hérnias unilaterais o comprimento da prótese é equivalente à distância entre a linha média e a espinha ilíaca ântero-superior menos 1 cm e a largura é de aproximadamente 14 cm, devendo o bordo medial ser afilado para evitar o contato com a anastomose uretrovesical (Figura-3). Caso a hérnia seja bilateral, utiliza-se uma tela gi-



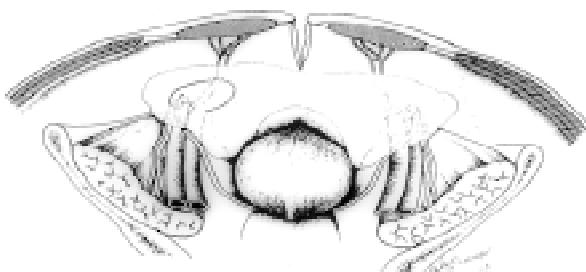
**Figura 3** – Configuração da tela de polipropileno para correção de hérnias inguinais unilaterais.

gante para reforço do saco herniário, cujo comprimento é medido pela distância entre as duas espinhas ilíacas ântero-superiores menos 2 cm e a largura é dada pela distância entre a cicatriz umbilical e a sínfise púbica. Para evitar interferência da tela

sobre a anastomose da uretra com o colo vesical a porção central da prótese tem a configuração de um istmo (Figuras-4 e 5).



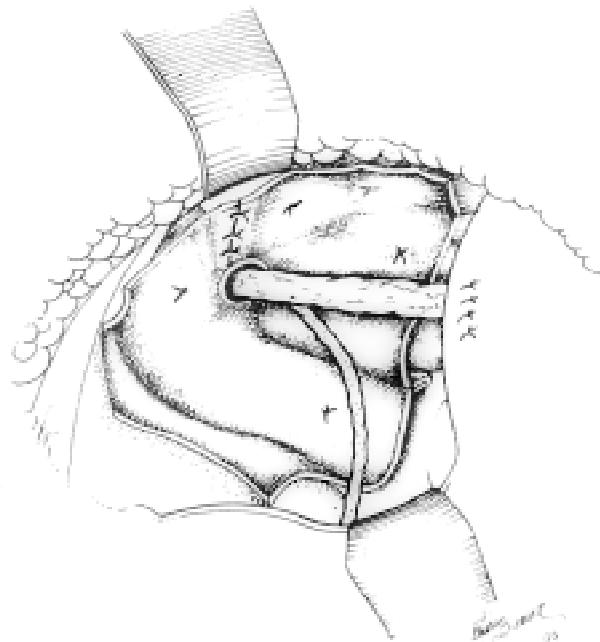
**Figura 4 –** Configuração da tela de polipropileno para correção de hérnias inguinais bilaterais.



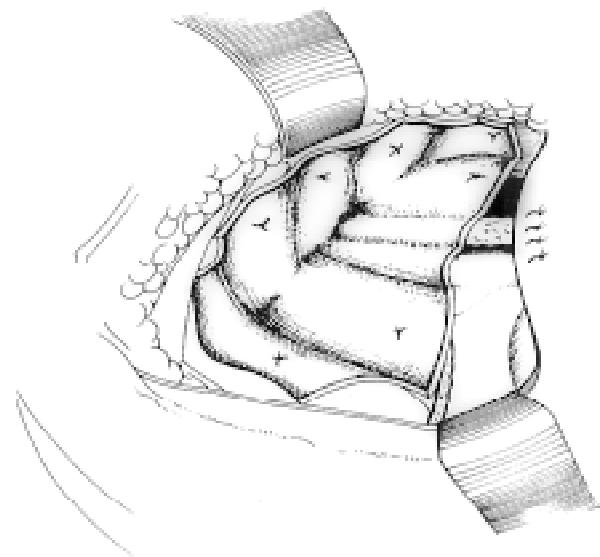
**Figura 5 –** Tela gigante posicionada sobre o assoalho pélvico, cobrindo orifícios miopectíneos, bilateralmente (modificado de Choi et al., ref. 7).

Confeccionada a tela, retiram-se os afastadores e então a tela é posicionada com cuidado sobre o assoalho pélvico, preenchendo o orifício miopectíneo. Pode-se realizar uma fenda na tela para dar passagem ao cordão (Figura-6) ou mantê-lo parietalizado (Figura-7). Não há necessidade de pontos sobre a tela, pois a pressão intra-abdominal e a conhecida propriedade de aderência tecidual da tela do polipropileno, são suficientes para mantê-la na posição.

Após o reparo da hérnia, o espaço pré-peritoneal é drenado unicamente com Penrose, mantido por 3 dias.



**Figura 6 –** Tela fendida dando passagem ao cordão espermático (modificado de Wantz, ref. 5).



**Figura 7 –** Tela posicionada com o cordão espermático parietalizado (modificado de Wantz, ref. 5).

## COMENTÁRIOS

A correção de hérnias constitui a cirurgia mais realizada pelos cirurgiões gerais nos Estados Unidos da América e cerca de 80% destas intervenções envolvem a colocação de telas locais (7). A preferência por esta abordagem resultou dos altos índices de sucesso e poucas complicações associadas a esta técnica.

O princípio do procedimento de Stoppa é a aplicação de uma tela inabsorvível de grandes proporções entre a parede abdominal e o peritônio, cobrindo o orifício miopectíneo e impedindo a protrusão do saco herniário através do defeito parietal. Um importante quesito deste procedimento é não se realizar o fechamento dos defeitos parietais, pois isto aumenta a tensão na parede abdominal, o que pode levar à recidiva da hérnia. Portanto, a técnica de Stoppa apresenta um método de reforço da parede abdominal com tela dupla e implica em correção sem suturas e sem tensão.

Até há pouco, a maioria dos cirurgiões utilizava, no momento da prostatectomia radical, a técnica pré-peritoneal, com altos índices de recidiva, ou as técnicas convencionais, como Bassini, Mc Vay e Shouldice, que demandam uma segunda incisão e um tempo adicional maior. Através desta nova técnica minimiza-se o tempo cirúrgico drasticamente, pois o procedimento total é realizado em apenas 5 a 10 minutos. Além disto, não há dissecção do canal inguinal, cordão espermático e nervos sensórios da região inguinal, diminuindo o risco de complicações locais, especialmente atrofia testicular e neuralgia crônica.

A eficácia do método foi pelos autores constatada através da observação de 16 pacientes submetidos a hernioplastia com tela de polipropileno durante prostatectomia retropúbica no período de fevereiro a agosto de 1999. Não foram evidenciadas complicações, tais como: linfocele, fístula retal, extravasamento persistente de urina, infecção urinária ou infecção de ferida operatória. Em nenhum caso foi necessária a remoção da tela. Não houve recidivas de hérnias, apesar do seguimento curto.

Recentemente, Choi et al. (8) compararam as técnicas de Stoppa e de hernioplastia pré-peritonial durante a prostatectomia radical. Os autores obtive-

ram índices de sucesso superiores utilizando telas de polipropileno ou poliéster, sem evidenciar recorrências da hérnia neste grupo. Por outro lado, nos casos submetidos a hernioplastia pré-peritonial ocorreram 14% de recidivas, após um seguimento médio de 24 meses.

Embora a tela seja considerada um fator de risco para infecções, pode-se utilizá-la com segurança em cirurgias do trato urinário, desde que não existam fatores potenciais de contaminação, como infecção urinária, extravasamento significativo de urina ou lesão de reto.

Devido a simplicidade, segurança e eficácia da técnica, aliada a familiaridade da anatomia pelo urologista, este método deveria ser considerado como principal opção no tratamento de hérnias em pacientes a serem submetidos à prostatectomia radical retropública.

## REFERÊNCIAS

1. Schlegel PN, Walsh PC: Simultaneous preperitoneal hernia repair during radical pelvic surgery. *J Urol*, 137: 1180-1183, 1987.
2. Regan TC, Mordkin RM, Constantinople NL, Spence IJ, Dejter Jr SW: Incidence of inguinal hernias following radical retropubic prostatectomy. *Urology*, 47: 536-537, 1996.
3. Nyhus LM, Condon RE, Harkins HN: Clinical experience with preperitoneal hernia repair for all types of hernia of the groin. *Am J Surg*, 100: 234-237, 1960.
4. Stoppa RE, Rives JL, Warlamont CR, Palot JP, Verhaeghe PH, Delattre JF: The use of dracon in the repair of hernias of the groin. *Surg Clin N Amer*, 64: 269-285, 1984.
5. Wantz GE: Giant prosthetic reinforcement of visceral sac, the stoppa groin hernia repair. *Surg Clin N Amer*, 78: 1075-1087, 1998.
6. Walsh PC: Radical retropubic prostatectomy. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED (eds.), *Campbell's Urology*. Philadelphia, WB Saunders, vol. 3, p. 2865, 1992.
7. Robbins AW, Rutkow IM: Mesh plug repair and groin hernia surgery. *Surg Clin N Amer*, 78: 1007-1023, 1998.

8. Choi BB, Steckel J, Denoto G, Vaughan ED, Schlegel PN: Preperitoneal prosthetic mesh hernioplasty during radical retropubic prostatectomy. *J Urol*, 161: 840-843, 1999.

*Received: August 18, 1999*

*Accepted after revision: March 20, 2000*

## COMENTÁRIO EDITORIAL

A via pré peritoneal para o tratamento cirúrgico das hérnias inguinais foi introduzida na prática médica por Thomas Annandale, em 1876, na cidade de Edinburgh, Escócia. Em 1883, Lawson-Tait, Birmingham, aderiu ao método, admitindo desde logo haver real vantagem na abordagem das hérnias por uma “medial abdominal section”. Embora as incisões laterais clássicas para acesso à região, preconizadas por Bassini, continuassem a ter preferência da maioria dos cirurgiões da época, grandes figuras da cirurgia, como Maunsell (1887), Bates (1813), Cheatle (1820), Jennings (1842) e muitos outros, preferiram dar continuidade ao acesso pré peritoneal, introduzindo novos detalhes técnicos. Coube entretanto a Lloyd Nyhus, em 1859, a tarefa de defender a sua possível supremacia e de torná-la mais conhecida universalmente. Através de numerosas publicações, o método foi amplamente divulgado e em muitos serviços passou a ser prática rotineira. Robert Condon, em perfeito entrosamento com Nyhus, introduziu mais tarde a utilização da prótese de Marlex, como maneira de evitar o grande número de recidivas observados sem o uso desse recurso técnico. Posteriormente, em

1984, Stoppa e colaboradores propuseram o emprego de grandes próteses de dacron.

A nova modalidade no uso da prótese, proposta por Stoppa, foi considerada por Nyhus um método realmente revolucionário, porque a utilização de uma tela de 14 cm de largura por 16 cm de comprimento é colocada no plano pré peritoneal sem qualquer tipo de fixação. Admite-se que o material implantado se mantenha em seu devido lugar graças à pressão abdominal exercida sobre o mesmo.

A prática veio demonstrar a enorme importância da nova modalidade proposta e os resultados positivos justificam perfeitamente o seu emprego em tipos especiais de hérnia inguinal como as recidivadas, as primárias bilaterais e as grandes hérnias por deslizamento.

A utilização do método concomitantemente com a realização da prostatectomia radical retropubica é uma proposta oportuna e válida. Parece-nos que uma das primeiras publicações sobre o assunto foi feita por Lester Persky, professor de urologia, em Cleveland, Ohio.

Em um excelente comentário especial denominado “Préperitoneal Hérnia Repair and the Urologist” que é feito no livro “Hérnia” segunda edição (Nyhus é Condon) ele faz uma análise profunda da proposição, equacionando os “prós e contras” do procedimento, concluindo pela sua realização rotineira. Dentro do nosso ponto de vista pessoal, consideramos que o assunto é controverso, porque embora a tela de polipropileno seja considerada uma substância inerte frente a infecção, os princípios gerais na utilização de qualquer tipo de prótese, principalmente as sintéticas, desaconselham o seu uso em cirurgias potencialmente contaminadas, como é o caso das Prostatectomias Radicais Retropubicas.

*Felicio Falcão*

*Secção de Cirurgia*

*Academia Nacional de Medicina*

### Correspondence address:

Christian Machado

Rua Cândido Hartmann, 593 / 91

Curitiba, PR, 80730-440

Tel: (41) 336-9922

## RENAL ULTRASONOGRAPHIC FINDINGS BEFORE AND AFTER PYELOPLASTY

UBIRAJARA BARROSO JR., VIVIAN ALVIM BARROSO, ADRIANO ALMEIDA CALADO,  
MIGUEL ZERATI FILHO

Institute of Urology and Nephrology, São José do Rio Preto, SP, Brazil

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the ultrasound findings before and after pyeloplasty, in relation to the evolution of dilation, renal parenchymal thickness and ecogenicity.

**Materials and Methods:** From January 1990 to December 1998, 14 patients (15 kidneys altogether) who underwent pyeloplasty were analyzed. The last ultrasound performed before the surgery as well as all performed in the first 3, 6, 12 and 24 months after the operation were reviewed and compared to radioisotopic scans and intravenous pyelographic findings.

**Results:** The rate of dilation decrease in the first 3, 6, 12 and 24 months after surgery were 40%, 58.3%, 76.9% e 84.6%, respectively. In a follow-up period of at least 1 year, 2 (15.3%) renal units had complete resolution of the pelvic dilation and 4 (30.7%) of the caliceal dilation. The ultrasound finding of reduced parenchymal thickness had a low specificity to detect renal scars and poor renal function. However, a normal renal thickness was related with a good prognosis. There was no correlation between parenchymal hyperecogenicity, renal scars and poor renal function.

**Conclusion:** The decrease in renal dilation occurred in the majority of the patients, but its complete resolution was rare. Patients with a normal parenchymal thickness had a very good outcome after pyeloplasty.

**Key words:** kidney, pyeloplasty, hydronephrosis, ultrasonography

**Braz J Urol, 26: 190-195, 2000**

### INTRODUÇÃO

O objetivo da intervenção cirúrgica em pacientes com estenose da junção ureteropielíca é melhorar a drenagem cirúrgica do sistema coletor dilatado (1). Os pacientes que são submetidos a pieloplastia são seguidos em geral no pós-operatório com estudo renal radioisotópico e ultra-sonografia (2-4). Vários autores têm estudado a ultra-sonografia como critério de indicação de pieloplastia (5,6), entretanto poucos são os que têm avaliado o seu valor no seguimento pós-operatório da hidronefrose. É importante determinar qual é o padrão ultra-sonográfico antes e após a pieloplastia, já que este é o exame de imagem mais solicitado no seguimento pós-operatório destes pacientes, pelo seu baixo custo e pela sua precisão na medida da dilatação piélica (7). Além

disto, é um exame que serve como parâmetro de comparação de técnicas cirúrgicas (2,8) e da aplicação de novas tecnologias (9). Uma das teóricas vantagens da utilização da ultra-sonografia no pós-operatório seria estudar a espessura e ecogenicidade do parênquima renal (4), entretanto isto não está ainda estabelecido. O presente estudo tem como objetivo avaliar os diversos achados ultra-sonográfico pré e pós-operatórios, correlacionando-os com os resultados dos estudos radioisotópicos renais e com a evolução dos pacientes após a cirurgia.

### MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliadas retrospectivamente 19 crianças portadoras de estenose da junção ureteropielíca (JUP) que se submeteram a pieloplastia de janeiro de

1990 a dezembro 1998. Três pacientes foram excluídos por ausência de dados no pós-operatório e 2 por refluxo vesicoureteral associado. Dos 14 pacientes avaliados, um apresentava estenose de JUP bilateral, perfazendo-se, portanto, um total de 15 unidades renais estudadas. Dez cirurgias foram realizadas no lado esquerdo e 5 no direito. A idade média dos pacientes à primeira ultra-sonografia foi de 4 anos (variando de 4 dias a 14 anos). Sete pacientes tiveram diagnóstico antenatal de dilatação pielocalcial, mas somente foram consideradas na análise as ultra-sonografias realizadas após o nascimento. Quatorze crianças eram do sexo masculino e uma do feminino. Todos os pacientes realizaram ultra-sonografia no pré e pós-operatório e todos estes exames foram revisados por um único radiologista.

A ultra-sonografia foi realizada através de um aparelho Toshiba SSA 250A, com transdutor de 3,5 MHz. Os parâmetros ultra-sonográfico pré e pós-operatórios avaliados foram: diâmetro antero-posterior da pelve, graduação da hidronefrose de acordo com a Sociedade de Medicina Fetal (10), além de espessura e ecogenicidade do parênquima.

Os critérios para indicação cirúrgica incluíram função renal relativa menor que 35% no estudo por Tc99m ácido dimercapto-succínico (DMSA) em 5 unidades renais, curva obstrutiva ou T1/2 maior que 20 minutos ao renograma diurético quando associados à severa e persistente hidronefrose à ultra-sonografia em 6 unidades e obstrução associada à diminuição da função renal na urografia excretora em 4. A técnica cirúrgica utilizada foi a pieloplastia de Anderson-Hynes, espatulando-se o ureter após excisão da pelve e ressecando-a quando necessário. O procedimento foi realizado por diferentes cirurgi-

ões. Todos os pacientes realizaram cistouretrografia miccional antes da cirurgia para afastar refluxo vesicoureteral. Onze unidades renais foram avaliadas com estudo radioisotópico no pré-operatório, 11 no pós e 8 pacientes em ambos. As demais foram avaliadas por urografia intravenosa (UIV). Todas as unidades renais apresentaram uma drenagem piélica satisfatória no renograma diurético e/ou UIV. A média da função renal pré-operatória foi de 33,4% e de 42,7% no pós-operatório. Cicatriz foi observada em 6 rins (3 no pré e pós-operatório e 3 somente no pós).

## RESULTADOS

A média do diâmetro da pelve renal no pré-operatório foi 2,9 cm, sendo que 3 rins tiveram a pelve menor que 1,5 cm, 5 entre 1,5 e 3 cm e 7 apresentaram uma pelve maior que 3 cm. Em seguimento médio de 3 anos (variando de 6 meses a 9 anos) a média da pelve renal no pós-operatório foi de 1,5 cm. A evolução da dilatação piélica num tempo de seguimento mínimo de 1 ano está demonstrada na Tabela-1. Apenas 2 unidades renais, num seguimento maior que 2 anos, não reduziram a dilatação piélica. Em uma havia extensa hidronefrose, com presença de cicatriz renal e rim contralateral vicariante. Neste caso o diâmetro da pelve era de 2,3 cm no pré-operatório e passou a 4,8 cm no primeiro ano após a cirurgia e assim permaneceu em um seguimento de 3 anos, apesar da drenagem piélica no renograma com diurético ser satisfatória e a função estar em 48%. Na outra unidade na qual havia uma pelve de 3 cm, houve peristência da dilatação após a pieloplastia em um seguimento de 4 anos. Vários cálculos pielocaliciares foram detectados já no primeiro ano pós-operatório.

**Tabela 1** - Evolução das 13 unidades renais com um seguimento pós-operatório mínimo de um ano, de acordo com o diâmetro piélico pré-operatório.

Dilatação Piélica Pós-operatória				
Diâmetro piélico	Ausente	Reduzida	Mantida	Aumentada
< 1,5 cm		2		
1,5 - 3 cm	1	2	1	1
> 3 cm	1	5		
Total (%)	2 (15,3)	9 (69,2)	1 (7,7)	1 (7,7)

Estes foram tratados com 2 sessões de litotripsia extracorpórea com sucesso parcial, o que pode justificar a persistência da dilatação.

A porcentagem de unidades renais que melhoraram a dilatação piélica com relação ao tempo está demonstrada na Tabela-2. Nos primeiros 3 meses após a cirurgia notou-se melhora da dilatação em apenas 40%. A dilatação foi diminuindo gradativamente com o tempo, sendo a taxa de redução em 6 meses de 58,3%, em 12 meses de 76,9% e após 24 meses de 84,6%. Em um tempo de seguimento mínimo de 1 ano, 2 (15,3%) unidades renais tiveram resolução total da dilatação piélica e 4 (30,7%) da dilatação calicular. Sendo assim, 46% das dilatações reduziram para graus zero ou 1 de dilatação renal.

rins com parênquima reduzido, 9 (69,2%) mantiveram-se reduzidos no pós-operatório e 4 (30,8%) normalizaram. Em todos estes 4 casos percebeu-se um bom crescimento do rim e normalização da função renal relativa, além de redução acentuada da dilatação no pós-operatório. Os 2 rins com parênquima normal no pré-operatório, assim se mantiveram no pós. Todos os pacientes com cicatriz renal ao DMSA no pré-operatório tinham parênquima reduzido à ultra-sonografia e dos 3 que passaram a apresentar cicatriz ao DMSA no pós-operatório, um apresentava parênquima renal normal à ultra-sonografia. Inversamente, de 9 unidades sem redução do parênquima na ultra-sonografia no pré ou no pós-operatório, apenas uma apresentou cicatriz renal.

**Tabela 2 - Número cumulativo de unidades renais que apresentaram redução da dilatação piélica relativa ao tempo. Considerou-se na análise o número de ultra-sonografias solicitadas em cada período.**

<b>Intervalo dos Estudos</b>					
Diâmetro pré-operatório da pelve	0-3 meses (%)	6 meses (%)	1 ano (%)	> 2 anos (%)	
< 1,5 cm	0/1	1/3	1/2	2/2	
1,5 - 3 cm	1/2	2/4	3/5	3/5	
> 3 cm	1/2	4/5	6/6	6/6	
Total	2/5 (40)	7/12 (58,3)	10/13 (76,9)	11/13 (84,6)	

A ultra-sonografia pré-operatória e a última pós-operatória foram utilizadas para a avaliação da ecogenicidade e da espessura do parênquima renal. Quatro rins eram hipercogênicos no pré-operatório (2 somente no pré e 2 no pré e pós-operatório) e 2 passaram a ser hiperecogênicos após a cirurgia. Dos rins hiperecogênicos apenas 3 tinham cicatrizes renais e um tinha função reduzida. A média da função relativa dos rins hiperecogênicos foi de 35,6% e dos rins normoeucogênicos a média foi de 39,7%.

Todos os parênquimas renais foram medidos na ultra-sonografia e foram comparados aos achados dos estudo radioisotópicos e da UIV. Treze (86,7%) rins tinham o parênquima reduzido no período pré-operatório, destes, 6 (46,1%) apresentaram cicatriz no DMSA ou na UIV. Dos 13

A média da função renal relativa quando havia redução do parênquima foi de 35% e naqueles com parênquima normal esta foi de 51%. A sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo da espessura reduzida do parênquima renal na ultra-sonografia em detectar cicatriz renal no DMSA ou UIV foram de 90%, 33% e 39%, respectivamente. Vinte e três estudos da função renal no DMSA estiveram disponíveis para comparação com as ultra-sonografias pré e pós-operatórias. Das unidades renais com parênquima renal de espessura reduzida, 7 tinham função menor ou igual a 30% e 9 maior que 30%. As 7 unidades com parênquima de espessura normal tinham função maior que 30%. A sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo do parênquima reduzido na detecção de rins com função menor ou igual a 30% foram de 100%, 56% e 56%, respectivamente.

## DISCUSSÃO

Os resultados da pieloplastia têm sido avaliados pelo renograma diurético e pela ultrasonografia. Entretanto, o renograma diurético apesar de ser o melhor exame para o estudo da drenagem urinária nos primeiros meses após a cirurgia, não é o exame ideal para o seguimento dos pacientes a longo prazo, já que é dispendioso, invasivo, além de não oferecer dados anatômicos. Para este fim, a ultra-sonografia é o exame de escolha já que não é invasivo e fornece medidas precisas da pelve renal e da dilatação calicular (7). Já que a ultrasonografia é um exame importante no seguimento dos pacientes que se submetem a pieloplastia e também por ter sido utilizada para comparação dos resultados de diversos tipos de tratamentos da estenose de JUP, faz-se necessário conhecer como se comportam os achados ultra-sonográfico antes e após um curto e longo prazo da cirurgia.

O presente estudo tem a particularidade de avaliar não só a evolução do grau de hidronefrose, como fizeram outros autores (4), mas também o diâmetro antero-posterior da pelve, que cada vez mais tem sido utilizado como indicador prognóstico. Tem-se afirmado que uma das vantagens da ultrasonografia é poder avaliar a espessura e ecogenicidade do parênquima (4). Um parênquima reduzido tem sido colocado como um preditor para a necessidade de pieloplastia, nos casos de estenose de JUP. Entretanto o valor destes 2 achados nos pacientes que são submetidos a pieloplastia ainda não é conhecido.

Achados ultra-sonográficos foram estudados (2) em 56 unidades renais submetidas a pieloplastia. O período de seguimento variou de 2 semanas a 64 meses (média de 16 meses). Neste estudo, 72% dos rins melhoraram o grau de dilatação enquanto 96% reduziram o diâmetro piélico num seguimento maior do que 24 meses. Nos primeiros 6 meses após a cirurgia apenas 43% melhorou o grau e 61% o diâmetro piélico. Quatro pacientes nos quais o tamanho piélico não diminuiu, necessitaram de reoperação. Somente 2 pacientes de um total de 50 reduziram a dilatação para grau zero. Estes autores concluíram que a

medida do diâmetro piélico é um melhor parâmetro para o seguimento dos pacientes do que o grau de hidronefrose. A evolução do grau de hidronefrose após a pieloplastia em 47 unidades renais de crianças até 12 anos de idade foi estudada (4), num tempo de seguimento médio de 3,8 anos, variando de 2 a 9. Notou-se melhora do grau de hidronefrose em 91% dos casos. Contudo, somente 38% melhoraram nos primeiros 6 meses de seguimento. Redução da hidronefrose para graus zero ou 1 foi somente observada em 19% dos casos. De acordo com os nossos resultados, nos primeiros 3 meses após a cirurgia, 40% das unidades renais reduziram o diâmetro da pelve. Em 6 meses esta taxa foi de 58,3%, em 1 ano esta foi de 76,9% e a partir de 2 anos este valor foi de 84,6%. Cerca de 15% dos pacientes reduziram completamente a dilatação piélica (grau 0) e 31% passaram a ter uma leve dilatação piélica sem caliectasia (grau 1). Isto perfaz um total de 46% dos pacientes com graus zero ou um pós-pieloplastia, o que difere dos 19% dos pacientes encontrados por Amling e col.(4). Como estes autores estudaram apenas pacientes com um mínimo de 2 anos de seguimento, é provável que eles tenham selecionado apenas os casos com pior evolução.

Foi detectado em nosso estudo um aumento de dilatação em uma unidade renal intensamente obstruída, com função reduzida e rim contralateral vicariante. A persistência da dilatação renal no pós-operatório foi relacionada (3), à intensidade da obstrução e da função renal antes da cirurgia. Embora isto seja corroborado pelo nosso estudo, outras séries precisam confirmar estes achados.

A redução da medida do parênquima renal na ultra-sonografia em pacientes com estenose de JUP é um fator preditivo de pieloplastia (5). Entretanto, não se sabe como evoluem estes pacientes após a cirurgia, nem a sua relação com cicatrizes renais e função renal pré e pós-operatórias. Treze (86,6%) unidades renais apresentaram redução do parênquima, o que demonstra que este achado é bastante comum nos pacientes que são submetidos a pieloplastia. A incidência de normalização no pós-operatório foi em torno de 31% e de acordo com os

nossos dados, isto foi um sinal de bom prognóstico. Entretanto, apesar do parênquima renal reduzido ter uma elevada sensibilidade na detecção de cicatrizes renais e função renal relativa menor que 30%, a especificidade e o valor preditivo positivo são extremamente baixos. Inversamente, dos rins com parênquima de espessura normal na ultra-sonografia, uma apresentou cicatriz no DMSA e/ou na UIV e nenhuma apresentou função relativa menor ou igual a 30%. Portanto, espessura normal do parênquima na última ultra-sonografia se correlaciona bem com uma função renal satisfatória e ausência de cicatrizes renais.

Hiperecogenicidade foi encontrada em 40% das unidades renais. Entretanto, não encontramos qualquer correlação entre este achado, presença de cicatrizes renais e evolução dos pacientes.

## CONCLUSÃO

Mais da metade dos pacientes não apresentaram redução da dilatação piélica nos primeiros 3 meses após a cirurgia, o que torna este exame pouco útil na avaliação dos resultados cirúrgicos nos primeiros meses. Entretanto, aproximadamente 85% das unidades renais apresentaram redução da dilatação piélica num seguimento de no mínimo 2 anos, sendo a taxa de resolução completa da dilatação calicular de 46% e da dilatação piélica de 15%. Nossos dados sugerem que parênquima reduzido na ultra-sonografia é um evento comum nos pacientes que se submetem a pieloplastia, mas não é específico nem prediz cicatriz ou má função renal. Entretanto, um parênquima de espessura normal esteve associado à função renal satisfatória e parênquima sem lesões. A normalização da espessura do parênquima no pós-operatório previamente reduzido antes da cirurgia esteve, nesta série, associado a bom prognóstico. Hiperecogenicidade do parênquima foi encontrada em cerca de um terço dos pacientes e não se correlacionou nem com presença de cicatriz nem com redução da função renal. Estudos com um número maior de pacientes precisam ser realizados para confirmação destes achados.

## REFERÊNCIAS

1. Tvetor KJ, Nerdrum HJ, Mjolnerod OK: The value of radioisotope renography in the follow up of patients operated upon for hydronephrosis. *J Urol* 114: 680-683, 1975.
2. Neste MG, Du Cret RP, Finlay DE, González R, Boudreau RJ, Kuni CC: Postoperative diuresis renography and ultrasound in patients undergoing pyeloplasty predictors of surgical outcome. *Clin Nuc Med*, 18: 872-876, 1993.
3. Tapia J, González R: Pyeloplasty improves renal function and somatic growth in children with ureteropelvic junction obstruction. *J Urol*, 154: 218-222, 1995.
4. Amling CL, O'hara SM, Wiener JS, Schaeffer CS, King LR: Renal ultrasound changes after pyeloplasty in children with ureteropelvic junction obstruction: Long-term outcome in 47 renal units. *J Urol*, 156: 2020-2024, 1996.
5. Ransley PG, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Dillon MJ, Barratt: The postnatal management of hydronephrosis diagnosed by prenatal ultrasound. *J Urol*, 144: 584-587, 1990.
6. Homsy YL, Saad F, Laberge I, Williot P, Pison C: Transitional hydronephrosis of the newborn and infant. *J Urol*, 144: 579-583, 1990.
7. Reittelman C, Kass EJ: Diagnostic evaluation of prenatally recognized dilated upper urinary tract. *Probl Urol*, 8: 460-466, 1994.
8. Stein R, Ikoma F, Salge S, Miyanaga T, Mori Y: Pyeloplasty in hydronephrosis: examination of surgical results from a morphologic point of view. *Int J Urol*, 3: 348-355, 1996.
9. Bägli DJ, Agarwal SK, Venkateswaran S, Shuckett B, Khoury AE, Merguerian PA, McLorie GA, Liu K, Niederberger CS: Artificial neural networks in pediatric urology: Prediction of sonographic following pyeloplasty. *J Urol*, 160: 980-983, 1998.
10. Fernbach SK, Maizelss M, Conway JJ: Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol*, 23: 478-480, 1993.

*Received: June 11, 1999*

*Accepted after revision: March 14, 2000*

## RESUMO

### ACHADOS ULTRA-SONOGRAFICO RENAIOS PRÉ E PÓS-PIELOPLASTIA

**Objetivo:** Avaliar os achados ultra-sonográficos pré e pós-pieloplastia, avaliando a evolução da dilatação piélica e de achados como redução e hiperecogenicidade do parênquima renal.

**Material e Métodos:** Foram avaliados 14 pacientes (15 unidades renais) que foram submetidas a pieloplastia de janeiro de 1990 a dezembro 1998. A última ultra-sonografia pré-operatória e todas realizadas nos primeiros 3 meses, aos 6, 12 e após 24 meses foram avaliadas e comparadas aos achados da cintilografia renal e urografia intravenosa.

**Resultados:** A redução da dilatação nos primeiros 3 meses, aos 6, 12 e após 24 meses após a cirurgia ocorreu em 40%, 58,3%, 76,9% e 84,6%, respectivamente. Em um tempo sem seguimento mínimo de 1 ano, 2 (15,3%) unidades renais tiveram resolução total da dilatação piélica e 4 (30,7%) da dilatação calicular. O achado ultra-sonográfico de parênquima reduzido apresentou uma baixa especificidade na detecção de cicatriz e baixa função renal. Entretanto, um parênquima renal normal no pré e pós-operatório ou que se normalizou após a cirurgia se correlacionaram com bom prognóstico. Houve uma baixa correlação entre hiperecogenicidade do parênquima, cicatriz renal e diminuição da função renal.

**Conclusão:** A redução da dilatação pielocalicular é um evento esperado para a maioria dos pacientes, mas a sua resolução completa ocorre com baixa freqüência. Pacientes com parênquima de espessura normal à ultra-sonografia ou que se normalizam após a cirurgia têm um bom prognóstico.

**Unitermos:** rim, estenose de junção ureteropiélica, pieloplastia, hidronefrose, ultra-sonografia  
**Braz J Urol, 26: 190-195, 2000**

---

**Correspondence address:**

Ubirajara Barroso Jr.  
Rua Voluntários de São Paulo, 3826  
São José do Rio Preto, SP, 15015-200

## RETROCAVAL URETER IN CHILDREN: A RARE CAUSE OF ANTENATAL HYDRONEPHROSIS

MARCELLO PINHEIRO, ANTONIO MACEDO JR., MIGUEL SROUGI

Division of Urology, School of Medicine, Federal University of São Paulo (UNIFESP), SP, Brazil

### ABSTRACT

**Objective:** Retrocaval ureter is an uncommon congenital anomaly that causes ureteral obstruction by external compression and is rarely associated with antenatal hydronephrosis. We describe a patient presenting retrocaval ureter causing antenatal hydronephrosis.

**Material and Methods:** We present a 2 years-old male patient, who had been followed since birth due to antenatal hydronephrosis assumed to be caused by a ureteropelvic junction obstruction. The patient was initially followed without surgery but, after one episode of febrile urinary tract infection and decrease of renal function, a surgical approach was indicated. Exploration of the right kidney and ureter showed in fact a retrocaval ureter. The distal part of the ureter was dissected, the retrocaval segment was resected and a pyeloureterostomy was performed over an indwelling splint catheter.

**Results and Conclusions:** Follow-up excretory urography 3 months later showed improvement of the hydronephrosis. Retrocaval ureter should be considered as a possible diagnosis when evaluating a child with right-sided antenatal hydronephrosis.

**Key words:** ureter, retrocaval ureter, ureteropelvic junction obstruction, hydronephrosis  
**Braz J Urol, 26: 196-198, 2000**

### INTRODUÇÃO

A popularização do exame ultra-sonográfico no pré-natal vem permitindo o diagnóstico das uropatias obstrutivas antes do nascimento e, assim, possibilitando um melhor planejamento terapêutico antes da deterioração do trato urinário. O ureter retrocava constitui causa rara de hidronefrose sendo diagnosticada geralmente em pacientes adultos. Neste relato descrevemos o caso de um paciente de 2 anos que vinha sendo acompanhado clinicamente desde nascimento por hidronefrose creditada inicialmente a uma estenose da junção ureteropiélica (JUP). A exploração cirúrgica revelou tratar-se, na verdade, de ureter retrocava.

### RELATO DE CASO

Paciente de 2 anos de idade, sexo masculino, apresentava desde o sétimo mês de gestação uma

hidronefrose direita, caracterizada por uma pelve de diâmetro antero-posterior de 12 mm e espessura parenquimatosa cortical de 13 mm. Após o nascimento, foi repetido o exame ultra-sonográfico com 1 mês de vida, observando-se manutenção da hidronefrose. A cistouretrografia miccional não revelou refluxo vesicoureteral e a cintilografia com DMSA revelou um rim direito com 45% de função e um rim esquerdo com 55%. Após realização da urografia excretora aos 6 meses, foi feito o diagnóstico de estenose da JUP (Figura-1). Optou-se pelo acompanhamento clínico, tendo o paciente se mantido sem infecções urinárias até os 18 meses. Nesta ocasião, o paciente apresentou quadro de infecção do trato urinário (ITU) febril e o controle posterior com cintilografia renal revelou queda da função proporcional do rim direito (35%). Neste momento, foi indicada a exploração cirúrgica, tendo-se realizado acesso lombar supra-costal, sendo constatada a presença de ureter retrocava, e não de estenose da JUP (Figura-2). Após



*Figura 1 – Urografia excretora mostrando hidronefrose sugestiva de estenose de JUP.*

realização de secção e transposição do ureter para posição anterior à veia cava, o paciente apresentou excelente evolução clínica.

## DISCUSSÃO

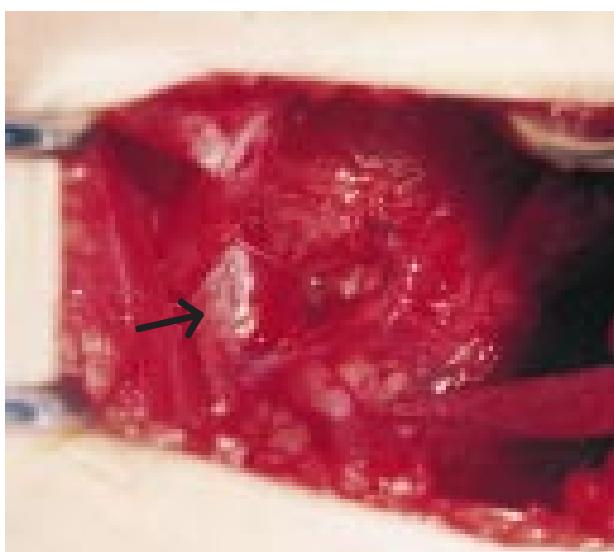
O ureter retrocava constitui uma anomalia congênita bem conhecida e de denominação equivocada, pois se trata na verdade de uma malformação da veia cava inferior, que ao originar-se da veia embrionária cardinal inferior e não da veia supracardinal, leva à formação da veia cava inferior anteriormente ao ureter (1).

O ureter retrocava é classificado em 2 tipos, I e II (2). O tipo I é o mais freqüente, estando associado a hidronefrose moderada ou grave. Apresenta

desvio medial do terço médio do ureter até a linha média ao nível de L3, ou ultrapassando a mesma, com aspecto radiológico de “J” reverso. No tipo II, que é mais raro, com apenas 14 casos descritos, o paciente apresenta-se assintomático ou observa-se obstrução leve. A pelve renal e o terço superior do ureter estão horizontalizados, cruzando a veia cava ao nível da pelve renal, com menor desvio medial do ureter e aspecto radiológico de ureter em forma de foice.

O diagnóstico é sugerido pela urografia excretora, que evidencia a dilatação do terço superior do ureter com desvio medial do mesmo ao nível de L3 e ausência de imagem do segmento retrocaval (tipo I). Pode-se observar, ainda, horizontalização de pelve renal e ureter no seu terço superior e, na ureteropielografia retrógrada, identifica-se o ureter retrocaval em forma de “S” (tipo I) ou de foice (tipo II).

O tratamento cirúrgico é feito com o intuito de se corrigir o processo obstrutivo gerado pela anomalia anatômica de base. Em casos assintomáticos e sem dilatação recomenda-se apenas o seguimento clínico. As cirurgias mais utilizadas são a anastomose pelve-ureteral e uretero-uretero anastomose, com ou sem a ressecção do seguimento retrocaval. Na escolha da técnica devem ser também avaliados os achados intra-operatórios, levando-se em conta a possibilidade e o risco de estenose ureteral.



*Figura 2 – Aspecto intraoperatório revelando se tratar na verdade de ureter retrocava.*

Nosso caso chama atenção quanto à possibilidade de diagnóstico desta anomalia congênita incidentalmente ao se propor à realização de uma pieloplastia por suposta estenose de JUP em crianças com menos de 2 anos. As razões para o não diagnóstico desta afecção na urografia excretora podem ser creditadas às dimensões do trato urinário das crianças nesta idade, uma vez que a JUP ficava muito próxima do segmento do ureter medianizado que se encaminhava para posição retrocaval. O tratamento desta afecção em crianças deve seguir os mesmos princípios nos adultos.

**Unitermos:** ureter, ureter retrocava, estenose da junção ureteropiélica, hidronefrose

**Braz J Urol, 26: 196-198, 2000**

---

**Correspondence address:**

Antonio Macedo Jr.  
Rua Maestro Cardim, 560 / 215  
São Paulo, SP, 01323-000

**REFERENCES**

1. Perky L, Kursh ED, Feldman S, Resnick MI: Retrocaval ureter. In: Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD, Stamey TA (eds.), *Campbell's Urology*. Philadelphia, W.B. Saunders, p. 584, 1986.
2. Kenawi MM, Williams I: Circumcaval ureter: a report of four cases in children with a review of the literature and a new classification. *Br J Urol*, 48: 183, 1976.

---

*Received: November 4, 1999*

*Accepted: February 14, 2000*

## SUBMUCOSAL BLADDER NECK INJECTIONS FOR MANAGEMENT OF STRESS URINARY INCONTINENCE

ARNULF STENZL, HANNES STRASSER

Department of Urology, University of Innsbruck Medical School, Innsbruck, Austria

### ABSTRACT

Submucosal deposition of bulking agents is increasingly used for the treatment of intrinsic stress urinary incontinence both in male and female patients. Bulking agents should ideally be non-immunogenic, biocompatible, non-migratory, injectable, cause a minimal inflammatory reaction, retain the submucosal bulging effect, and reasonably cheap. None of the agents available to date fully meets these criteria. The rationale and clinical results of artificial, heterologous and autologous agents currently used for treatment are analyzed and the technique of transurethral submucosal injection applied by the authors is described. Perioperative imaging using transrectal or transvaginal ultrasonography is important for the exact placement of the injected material, and is one of the key factors for a satisfactory result.

Depending on length of follow-up, the route of application (transurethral, antegrade transvesical, periurethral), the etiology of the patients, the amount of injected material, the number of procedures and the bulking agent used continence and improvement rates vary from 21-83% and 40-100%, respectively.

A future outlook describes new agents and techniques that may be promising for broad clinical use.

**Key words:** incontinence, bulking agents, urethra, injectables, submucosal injection, ultrasonography.

**Braz J Urol, 26: 199-207, 2000**

### INTRODUCTION

The concept of using injectables to increase urethral resistance and thus treat urinary incontinence was already known more than sixty years ago (1). The first agents, such as paraffin or Dondren, actually worked as sclerosing medium causing a difficult to control urethral stenosis. In the early seventies the first bulking agent in the actual sense – polytetrafluoroethylene (Teflon®) – was introduced as a possible means for treating incontinence (2). Several encouraging reports (3,4) were soon followed by reports about disappointing long-term results (5) and complications, especially migration of substance particles into the lungs (6,7) and brain (8) causing at times severe morbidity. More recently developed alloplastic injectables for the urethra which have a bulging ef-

fect onto the urethral mucosa are collagen, suspended silicone particles and newer potential substances like polyvinyl alcohol foam (9), dextranomers in hyaluronan (10), and bioglass (11). Potential long-term immunogenic side effects (12) and possible migration of these substances have led to the developments of techniques whereby autologous materials such as the patients' own fat (13), collagen (14), smooth muscle cells, or chondrocytes (15) are used for suburethral injection. The problem with non-vascularized free tissue transplants is a significant loss of implant volume over time. This may be overcome by the use of precursor cells such as stem cells, myoblasts (16) or chondrocytes (17), which according to recent preliminary results induce new tissue formation at the injection site, rendering uniform and stable implants after several months.

## RELEVANT ANATOMY

### Female

The goal of injectables is to restore the relatively thick, highly vascular submucosa, which contributes coaptation and mucosal seal to the continence mechanism. In female patients coaptation and mucosal seal is most effective in the proximal urethra where it is supported by urethral smooth muscle tone and dense fascial structures supporting the bladder neck and adjacent urethra (18). Smooth musculature extends along the entire length of the urethra, whereas the striated fibers of the rhabdosphincter are located only in the mid and distal portion (19,20). These are the sites where the greatest increase in intraurethral pressure occurs. The rhabdosphincter together with the surrounding extrinsic striated muscles contribute to the resting tone but also to the pressure rise that precedes coughing and Valsalva maneuvers and which is exerted when inhibiting micturition. These zones of increased intraluminal pressures therefore less depend on the sealing effect of a thick submucosa.

### Male

A lack of watertightness in male patients in the majority of cases is a consequence of either lower urinary tract surgery or trauma. During transurethral and radical prostatectomy almost all of the relevant smooth muscle sphincter is removed or destroyed and continence depends on the omega-shaped layer of the rhabdosphincter (21). Inadvertent cutting, deep bites during placement of the anastomotic sutures, hematoma, or extensive inflammation may cause scars and functional impairment of the rhabdosphincter. In addition some of the various amounts of fibers that extend ventrally to the base of the bladder will also be eradicated during open surgery. Anatomical studies have shown that the striated sphincter is not a ring-like structure but a complex interdigitating system intimately connected to the prostatic smooth musculature.

## INDICATIONS

It is evident that bulking agents will restore neither a weakened pelvic floor nor a damaged

sphincter. Its presumed mode of action is the restoration of the submucosal cushion in the urethra, which has been lost either due to age, previous surgery or chronic disease. In female patients therapy with injectables is therefore best indicated in pure intrinsic sphincter deficiency, but may be combined with reconstructive pelvic floor surgery as an adjuvant (22). In male patients a contractile external sphincter damaged by previous surgery or trauma is the most rewarding indication. Endoscopically visible indentations may in these cases delineate the site of preferred injection.

## MECHANISM OF ACTION

The first injected substances used led to a sclerosis with destruction of the urethral musculature and non-compliance of the urethral wall instead of a submucosal bulge. It was only more recently that inert substances applied into the submucosa resulted in its actual bulging at and above the level of the maximum sphincter pressure.

Polytetrafluoroethylene (Teflon®) paste is usually encapsulated but not penetrated by vascular and fibrous tissue creating at times sequester in the urethral wall (23,24). Commercially available collagen preparations consist of sterile, nonpyrogenic bovine dermal collagen cross-linked with glutaraldehyde and dispersed in phosphate-buffered physiologic saline (25). Glutaraldehyde cross-linked (GAX) collagen starts to degrade within 12 weeks. At the same time neovascularization and deposition of fibroblasts and autologous collagen takes place inside the implant (26). A similar albeit more rapid process is assumed after injection of autologous fat. Experimental studies have shown, however, that in the long term up to 90% of the fat implant is lost (27).

Silicone preparations consist of biphasic copolymers of fully polymerized and vulcanized particles of polydimethylsiloxane compounds suspended in a hydrogel carrier (28). The size of the particles ranges from 100 to 600mm (average 150mm), which makes particle migration practically impossible. After absorption of the hydrogel carrier within the first few days the innumerable irregularly

shaped silicone particles are solidly encapsulated by collagenous tissue thus creating the therapeutic mucous bulge.

## TECHNIQUE OF TRANSURETHRAL INJECTION

In order to achieve our current success rate we developed a standardized transurethral technique using three-dimensional ultrasound (29).

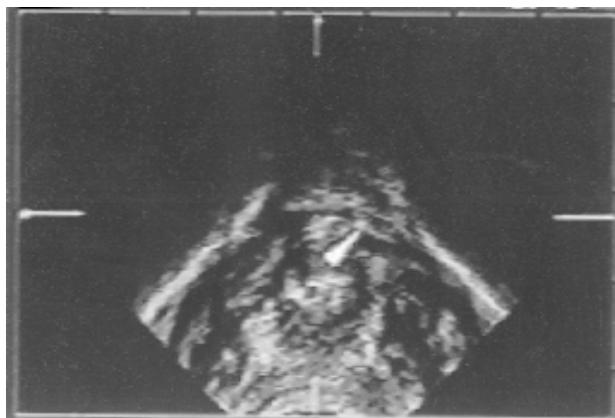
Implantations were performed using three dimensional, transrectal ultrasound with a 7.5 MHz Voluson 3D multiplanar endorectal transducer (30) before, during and after the procedure. Intraoperative transrectal ultrasound will show the position of the needle and subsequently the position of the injected material. This may also be useful for any additional procedures to show which deposits remained inside and which ones may have been lost.

The bulking agent initially was a collagen preparation and consists now of solid textured silicon particles suspended in a carrier gel (31).

### Technique in Male Patients

In patients with stress urinary incontinence after radical prostatectomy the external sphincter zone needs to be outlined. This can be done by scoping the patient under local anesthesia during which the patient is asked to contract the sphincter. In addition transrectal ultrasound may delineate the morphology of the rhabdosphincter and sometimes sonographically scars can be depicted (Figure-1). The needle is then inserted in the bladder, drawn back into the proximal urethra, turned appropriately and injected at an angle of at least 45°.

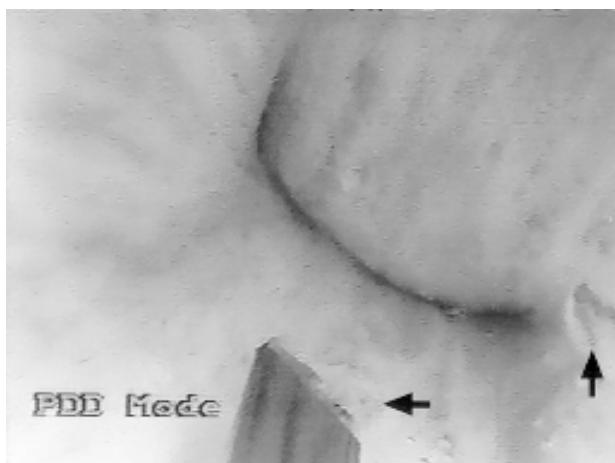
A regular rigid cystoscope with an Albarran deflector, a 0° to 30° lens and a 5F working channel are used. First the defect is visualized endoscopically and its relationship to the external sphincter zone is clarified. The endoscope is advanced into the bladder, the bladder is filled, and an 18g needle is inserted through the working channel of the scope until it can be seen through the lens thereby avoiding any lacerations of urethral or vesical mucosa. After turning the needle it is brought to the location of the desired injection, angled at least 45° from



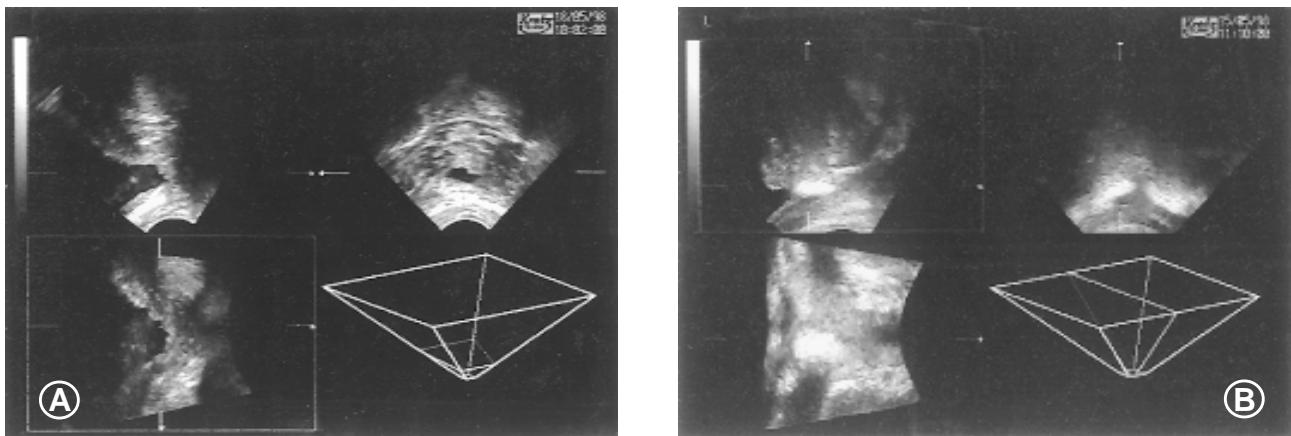
**Figure 1** - Depiction of a scar (arrow) in the rhabdosphincter of a patient with stress incontinence after radical retropubic prostatectomy. Transverse plane, three dimensional, transrectal ultrasound using a 7.5 MHz Voluson 3D multiplanar endorectal transducer.

the urethral axis, and inserted into the submucosa for approximately 1 cm or any visible marking of the needle, e.g., beginning of a white coating. If transrectal sonography is used during the procedure the insertion of the needle and its exact position can be followed on the ultrasound screen.

Whenever a defect in the sphincter zone is apparent, the endoscopically visible defect is undermined and cushioned with 1 to 2.5 cc of the agent (Figure-2). In addition or in cases where there is no apparent defect, the material is injected at the 3, 9



**Figure 2** - Endoscopic appearance after submucosal injection of bulking agents. The area of the external sphincter shows good coaptation, the arrows depict the sites where the needle was inserted.



**Figure 3 -** Three-dimensional transrectal sonography showing the appearance of the bladder neck and urethral anastomosis in a patient with stress incontinence after radical prostatectomy. A: Pre-operative ultrasound shows the open bladder neck B: Postoperative appearance demonstrates that the injection of the hyperechoic bulking agent, nicely closes the funnel-shaped, seen in A.

and if possible 6 o'clock position. After each injection the needle should be left in place for at least one minute to allow the material to settle.

Three-dimensional transrectal sonography improves the exact transurethral deposition of the implants. After injection the suspended collagen or polydimethylsiloxane particles present as hyperechogenic structures which can be depicted in all three dimensions (Figure-3).

Usually patients where the rhabdosphincter can be outlined fare better than those where this is sonographically not possible. The goal of the procedure is to restore the coaptation

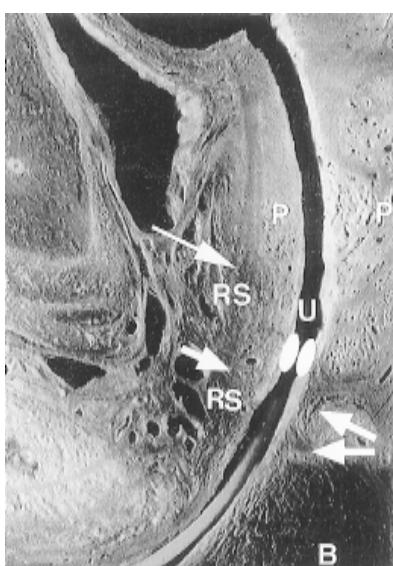
of the mucosa from the level of the external sphincter cranially (Figure-4). After the injections the cystoscope should not be passed beyond the area of injection nor should any catheter be inserted afterwards. The immediate success of the injection can be tested with a simple trick. When the sphincteric zone is sufficiently closed, irrigation fluid of the scope placed in the urethra will not be able to advance into the bladder but instead will be seen coming out along side the cystoscope shaft at the tip of the penis.

#### Technique in Female Patients

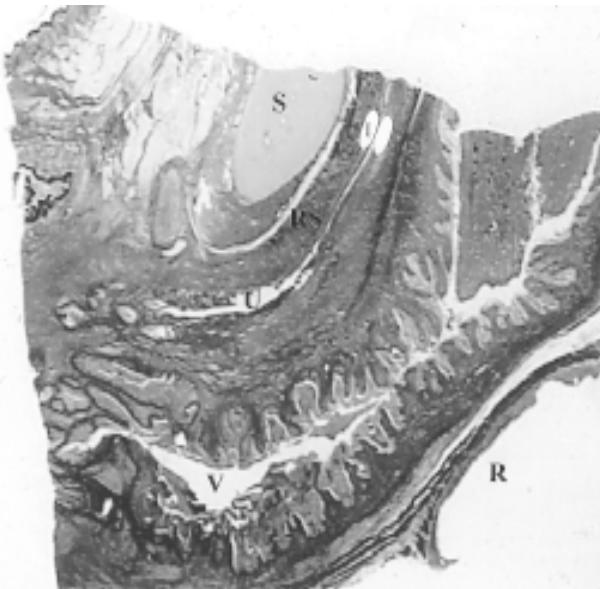
The injection technique in female patients is slightly different because no distinct sphincteric zone can be seen (Figure-5), and due to the length of the urethra injections in the caudal part of the urethra are difficult because of insufficient irrigation.

A rigid cystoscope with an Albaran deflector, a 5F working channel, but a 30° to 70° lens are therefore advisable. A specially designed short endoscope where the working channel opening is at the level of the optical lens is currently developed.

The injection procedure is basically the same with the exception of the location and the number of deposits. Smaller but more deposits (usually four) are placed at the bladder neck and cranial third of the urethra at the 3, 6, 9 and 12 o'clock position.



**Figure 4 -** Anatomical depiction of the site of the injectable (white ellipsoid areas) in the sagittal view of an adult male specimen. U = Urethra, P = Prostate, RS = rhabdosphincter (extent of the rhabdosphincter shown in addition with arrows), B = bulbous spongiosus. (adapted from reference 21).



**Figure 5** - Sagittal anatomical view of a female specimen showing the site of injection (I, white ellipsoid areas) in relation to anatomical structures. U = urethra, V = vagina, R = rectum, RS = rhabdosphincter, S = symphysis. (adapted from reference 19).

### Follow-up

Catheterizations should be avoided in the early postoperative period. If urinary retention occurs or may be anticipated at the time of injection, a 10 Fr. suprapubic catheter should be inserted until the patient resumes spontaneous voiding. Patients should receive oral antibiotics for 1 week. Mechanic pressure to the perineum such as hard seat covers, hard stools, etc. should be avoided for 2 weeks, bicycling should be avoided for 6 weeks. If a second or third injection is necessary, it should be performed after an interval of at least 3 months to allow the previous implant to heal in.

### Pitfalls

The needle can be inserted in the urethra too far cranially resulting in a partial or total loss of material into the bladder lumen. It may not always be visible endoscopically, but could definitely be seen if ultrasound were used during the procedure. If the needle perforates the entire urethral wall the bulking agent will be placed periurethrally where its effect regarding closure is minimal (Figure-6).



**Figure 6** - Same sagittal anatomical view of a female specimen as in figure-5. If the needle perforates the entire urethral wall, the bulking agent will be placed periurethrally where its effect regarding closure is minimal. (adapted from reference 19).

It is important to remember to outline sphincteric defects when injecting bulking agents transurethrally. Injections into the remaining rhabdosphincter in male patients may even aggravate incontinence postoperatively.

The insertion of the needle in the urethra may cause lacerations of the urethral mucosa with subsequent bleeding and blurred vision.

## RESULTS

Many urologists have abandoned the use of Teflon in recent years due to disappointing long-term results and severe co-morbidity related to distant migration and ensuing embolization of the particles (5,7). Collagen has replaced Teflon over the last 10 years, and has definitely increased the safety of submucosal urethral injections (25). In a multicenter trial injection related transient urinary retention in women was observed in 8%, urinary tract infection in 6%, hematoma formation at the injection site in 2%, and pain in 1% (25). Hypersensitivity reaction to the collagen material, however, is possible, and a skin test prior to the injection is mandated (12).

## BLADDER NECK INJECTIONS FOR INCONTINENCE

**Table - Results of most recent studies of various bulking agents used in male and female patients with stress urinary incontinence. F = female, M = male, LA = local anesthesia, RP = radical prostatectomy**

Author	Year	Agent	Sex	# of pts.	follow-up (months)	% cured	% improved	Technique
Monga et al. (36)	1995	Collagen	F	60	>24	48	68	LA, periurethral
Ben-Chaim et al. (32)	1995	Collagen	M	19	26		53	Exstrophy / epispadias pts.
Herschorn et al. (37)	1996	Collagen	F	187	22	23	52	Transurethral
Klutke et al. (33)	1996	Collagen	M	20	8.5	25	70	Antegrade transvesical injection, prior RP
Cummings et al. (34)	1996	Collagen	M	19	10.4	21	58	Prior RP
Swami et al. (35)	1997	Collagen	F	111	>24	25	40	Periurethral
Stenberg et al. (10)	1999	Dextranomers	F	20	>3		85	LA, transurethral
Santarosa & Blaivas (43)	1994	Autologous fat	M+F	21	>1		78	2.4 injections
Su et al. (13)	1998	Autologous fat	F	26	>12	50	65	Periurethral
Harriss et al. (41)	1996	Silicone	F	50	>36	40	58	Periurethral
Sheriff et al. (31)	1997	Silicone	F	34	>24	48		Transurethral
Koelbl et al. (42)	1998	Silicone	F	32	>12	59	75	Transurethral
Colombo et al. (40)	1997	Silicone	M	6	15.5	83	100	Prior RP
Innsbruck (38)	1998	Silicone	M	46	12		79	Prior RP
Duffy & Ransley (39)	1998	Silicone	M	12	11	25	75	Children with epispadias

Cure and improvement rates with submucous collagen in male patients with stress incontinence due to exstrophy/epispadias complex or prior radical prostatectomy ranges from 21-25% and 53-70%, respectively (32-34). In female patients 23 – 48% and 40 – 68% are being reported as cured and improved, respectively (25, 35-37) (Table).

The reported continence rates for male patients using vulcanized silicone particles ranges from 25 to 83%, and improvement rates extend from 75 to 100% (38-40). In female patients after a minimum follow-up of at least 12 months cure rates between 40 and 59% and improvement rates between 58 and 77% are reported (31,41,42). Only minor complications comparable to those seen with collagen were seen. To date there have been no reports about hypersensitivity. Experimental studies demonstrated no migration of silicon particles

larger than 70µm after periurethral injection (28). Due to an average silicone particle size of 150 µm in the clinically used preparation neither migration nor any migratory-related adverse effects have been observed.

Whether dextranomer microspheres suspended in a sodium hyaluronan solution (10) are going to be superior to any currently used agent with regard to continence, durability and side effects, needs to be demonstrated in larger studies.

The most extensively studied autologous substance to date is fat (13,27,43,44). Its advantages are that autologous fat is absolutely biocompatible, readily available, and inexpensive. The drawback is that in the long-term 10-50% of the injected fat will survive, repeated injections may become necessary, and extensive periurethral scarring may result.

## FUTURE OUTLOOK

In order to overcome the problem of biocompatibility, migration, and short and long-term immunogenic reactions, the use of autologous tissues and cells was the focus of recent experimental studies (15). As outlined above autologous fat despite promising experimental results did not prove to be as good clinically.

A better option is apparently chondrocytes (17), which possess the ability to form viable cartilage. Chondrocytes are harvested from the patient's auricular surfaces, submersed in an alginate polymer delivery vehicle, and injected submucosally into the urethra, where they are supposed to act as a stable bulking material. Its clinical applicability is currently assessed in a multicenter clinical trial in the United States.

Combining the technique of submucosal urethral injection with tissue engineering principles (45) may be an interesting variant. A possible advantage might not only be a permanent, perfectly biocompatible bulking material, but also a periurethral expansion of the injected cells. A further step could be to make bulking agents functional by provoking, e.g., nerve ingrowth. To date animal studies using autologous smooth muscle cells, myoblasts (16), and stem cells have been performed using various carrier substances. Stability of the implants, and surprising differentiation into viable muscle cells when using precursor cells, could be demonstrated. The material in which the cells are suspended prior to injection has to be carefully selected regarding a possible immunogenic reaction, maintenance of cell viability, and viscosity necessary for injection through a reasonably small needle. Whether bulking agents need to be injected through a needle at all is also a matter of debate. The authors of this paper currently undertake experiments with new injection modalities.

## CONCLUSION

Treatment of intrinsic stress incontinence with endoscopic submucosal injection is an effective method and is the least invasive of all surgical procedures. New developments, especially in combination

with tissue engineering, may render it as one of the primary treatment modalities for stress urinary incontinence in the future.

## REFERENCES

1. Murless B: The injection treatment of stress urinary incontinence. *J Obstet Gynaecol Br Emp*, 45: 67, 1938.
2. Berg S: Polytef augmentation urethroplasty. Correction of surgically incurable urinary incontinence by injection technique. *Arch Surg*, 107: 379-381, 1973.
3. Lopez AE, Padron OF, Patsias G, Politano VA: Transurethral polytetrafluoroethylene injection in female patients with urinary continence. *J Urol*, 150: 856-858, 1993.
4. Politano VA: Transurethral polytef injection for post-prostatectomy urinary incontinence. *Br J Urol*, 69: 26-28, 1992.
5. Beckingham IJ, Wemyss-Holden G, Lawrence WT: Long-term follow-up of women treated with perurethral Teflon injections for stress incontinence. *Br J Urol*, 69: 580-583, 1992.
6. Mittleman RE, Marraccini JV: Pulmonary Teflon granulomas following periurethral Teflon injection for urinary incontinence [letter]. *Arch Pathol Lab Med*, 107: 611-612, 1983.
7. Claes H, Stroobants D, Van Meerbeek J, Verbeken E, Knockaert D, Baert L: Pulmonary migration following periurethral polytetrafluoroethylene injection for urinary incontinence. *J Urol*, 142: 821-822, 1989.
8. Borgatti R, Tettamanti A, Piccinelli P: Brain injury in a healthy child one year after periureteral injection of Teflon. *Pediatrics*, 98: 290-291, 1996.
9. Merguerian PA, McLorie GA, Khouri AE, Thorner P, Churchill BM: Submucosal injection of polyvinyl alcohol foam in rabbit bladder. *J Urol*, 144: 531-533, 1990.
10. Stenberg A, Larsson G, Johnson P, Heimer G, Ulmsten U: DiHA Dextran Copolymer, a new biocompatible material for endoscopic treatment of stress incontinent women. Short term results. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 78: 436-442, 1999.

11. Walker RD, Wilson J, Clark AE: Injectable bioglass as a potential substitute for injectable polytetrafluoroethylene. *J Urol*, 148: 645-647, 1992.
12. Stothers L, Goldenberg SL: Delayed hypersensitivity and systemic arthralgia following transurethral collagen injection for stress urinary incontinence. *J Urol*, 159: 1507-1509, 1998.
13. Su TH, Wang KG, Hsu CY, Wei HJ, Yen HJ, Shien FC: Periurethral fat injection in the treatment of recurrent genuine stress incontinence. *J Urol*, 159: 411-414, 1998.
14. Cendron M, DeVore DP, Connolly R, Sant GR, Ucci A, Calahan R, Klauber GT: The biological behavior of autologous collagen injected into the rabbit bladder. *J Urol*, 154: 808-811, 1995.
15. Kershner RT, Atala A: New advances in injectable therapies for the treatment of incontinence and vesicoureteral reflux. *Urol Clin North Am*, 26: 81-94, 1999.
16. Hward J, Yokoyama T, Lavelle J, Teahan S, Watanabe T, Ozawa H, Yoshimura N, de Groat W, Qu Z, Chancellor M : Differentiation of primary myoblast injection into the lower urinary tract; creation of detrusor cellular myoplasty. *J Urol*, 161:66, 1999.
17. Atala A, Cima LG, Kim W, Paige KT, Vacanti JP, Retik AB, Vacanti CA: Injectable alginate seeded with chondrocytes as a potential treatment for vesicoureteral reflux. *J Urol*, 150:745-747, 1993.
18. DeLancey JO: The pathophysiology of stress urinary incontinence in women and its implications for surgical treatment. *World J Urol*, 15: 268-274, 1997.
19. Colleselli K, Stenzl A, Eder R, Strasser H, Poisel S, Bartsch G: The female urethral sphincter: a morphological and topographical study. *J Urol*, 160: 49-54, 1998.
20. Strasser H, Colleselli K, Stenzl A, Frauscher F, Helweg G, Bartsch G: Transurethrale Sonographie: Evaluierung des Rhabdosphinkters der weiblichen Urethra bei Stresskontinenz. *J Urol Urogynäkol*, 4: 36, 1997.
21. Strasser H, Klima G, Poisel S, Horninger W, Bartsch G: Anatomy and Innervation of the Rhabdosphincter of the male urethra. *Prostate*, 28: 24-31, 1996.
22. McGuire EJ, English SF: Periurethral collagen injection for male and female sphincteric incontinence: indications, techniques, and result. *World J Urol*, 15: 306-309, 1997.
23. Dewan PA, Byard RW: Histological response to injected Polytef and Bioplastique in a rat model. *Br J Urol*, 73: 370-376, 1994.
24. Smith DP, Beegle BE, Noe HN, Wilson EA: Does technique or material used affect bladder tissue reactions when injecting teflon or silicone paste? *Urology*, 48: 119-123, 1996.
25. Winters JC, Appell R: Periurethral injection of collagen in the treatment of intrinsic sphincteric deficiency in the female patient. *Urol Clin North Am*, 22: 673-678, 1995.
26. Leonard MP, Canning DA, Epstein JI, Gearhart JP, Jeffs RD: Local tissue reaction to the subureteral injection of glutaraldehyde cross-linked bovine collagen in humans. *J Urol*, 143: 1209-1212, 1990.
27. Olson ME, Morck DW, Ceri H, Lee CC, Chancellor MB: Evaluation of autologous fat implantation in the rat urinary bladder submucosa. *Urology*, 52: 915-919, 1998.
28. Henly DR, Barrett DM, Weiland TL, O'Connor MK, Malizia AA, Wein AJ: Particulate silicone for use in periurethral injections: local tissue effects and search for migration. *J Urol*, 153: 2039-2043, 1995.
29. Stenzl A, Strasser H, Bartsch G: Ultrasound-guided transurethral injection of implants for treatment of stress incontinence. *Eur Urol*, 35 (Suppl.2): 181 (V24), 1999.
30. Strasser H, Frauscher F, Helweg G, Stenzl A, Neururer R, Bartsch G: Three-dimensional transrectal and transurethral ultrasound of the male rhabdosphincter. *Eur Urol*, 35 (suppl.2): 94, 1999.
31. Sheriff MK, Foley S, McFarlane J, Nauth-Misir R, Shah PJ: Endoscopic correction of intractable stress incontinence with silicone micro-implants. *Eur Urol*, 32: 284-288, 1997.
32. Ben-Chaim J, Jeffs RD, Peppas DS, Gearhart JP: Submucosal bladder neck injections of glutaral-

- dehyde cross-linked bovine collagen for the treatment of urinary incontinence in patients with the exstrophy/epispadias complex. *J Urol*, 154: 862-864, 1995.
33. Klutke CG, Nadler RB, Tiemann D, Andriole GL: Early results with antegrade collagen injection for post-radical prostatectomy stress urinary incontinence. *J Urol*, 156: 1703-1706, 1996.
  34. Cummings JM, Boullier JA, Parra RO: Transurethral collagen injections in the therapy of post-radical prostatectomy stress incontinence. *J Urol*, 155: 1011-1013, 1996.
  35. Swami S, Batista JE, Abrams P: Collagen for female genuine stress incontinence after a minimum 2-year follow-up. *Br J Urol*, 80: 757-761, 1997.
  36. Monga AK, Robinson D, Stanton SL: Periurethral collagen injections for genuine stress incontinence: a 2- year follow-up. *Br J Urol*, 76: 156-160, 1995.
  37. Herschorn S, Steele DJ, Radomski SB: Followup of intraurethral collagen for female stress urinary incontinence. *J Urol*, 156:1305-1309, 1996.
  38. Strasser H, Stenzl A, Bartsch G : Intraurethral Macroplastique® injections in treatment of urinary stress incontinence. *Eur Urol*, 35 (Suppl.2):114, 1999.
  39. Duffy PG, Ransley PG : Endoscopic treatment of urinary incontinence in children with primary epispadias. *Br J Urol*, 81: 309-311, 1998.
  40. Colombo T, Augustin H, Breinl E, Schips L, Hubmer G: The use of polydimethylsiloxane in the treatment of incontinence after radical prostatectomy. *Br J Urol*, 80: 923-926, 1997.
  41. Harriss DR, Iacovou JW, Lemberger RJ: Periurethral silicone microimplants (Macroplastique) for the treatment of genuine stress incontinence. *Br J Urol*, 78: 722-725, 1996.
  42. Koelbl H, Saz V, Doerfler D, Haeusler G, Sam C, Hanzal E: Transurethral injection of silicone microimplants for intrinsic urethral sphincter deficiency. *Obstet Gynecol*, 92: 332-336, 1998.
  43. Santarosa RP, Blaivas JG: Periurethral injection of autologous fat for the treatment of sphincteric incontinence. *J Urol*, 151: 607-611, 1994.
  44. Matthews RD, Christensen JP, Canning DA: Persistence of autologous free fat transplant in bladder submucosa of rats. *J Urol*, 152: 819-821, 1994.
  45. Atala A, Freeman MR, Vacanti JP, Shepard J, Retik AB: Implantation in vivo and retrieval of artificial structures consisting of rabbit and human urothelium and human bladder muscle. *J Urol*, 150: 608-612, 1993.

---

*Received: August 30, 1999*

*Accepted: September 5, 1999*

---

**Correspondence address:**

Arnulf Stenzl  
 Department of Urology, Universität Kliniken  
 Anichstrasse 35  
 A-6020, Innsbruck, Austria  
 Fax: ++ (43) (512) 504-8411  
 E-mail: arnulf.stenzl@uibk.ac.at

## **PUBOVAGINAL SLING WITH BOVINE PERICARDIUM FOR TREATMENT OF STRESS URINARY INCONTINENCE**

RUBENS CARLOS MARTUCCI, ALBERTO AMBROGINI, ADRIANO ALMEIDA CALADO,  
MARCELO ZERATI, MÁRCIO EL AMMAR MULLER

Institute of Urology and Nephrology, São José do Rio Preto, SP, Brazil

### **ABSTRACT**

**Introduction:** The pubovaginal sling has been widely used in the treatment of the stress urinary incontinence (SUI). There is a demand for biocompatible materials that can substitute the fasciae of the rectus muscle and tensor of the fasciae lata, in the sling procedure, so as to reduce the morbidity and surgery time. The aim of this study is to evaluate the use of bovine pericardium in the pubovaginal sling.

**Material and Methods:** Between November 1997 and March 1999, 10 pubovaginal sling surgeries were performed consecutively using bovine pericardium. All patients had type III SUI. Previous surgeries for SUI had been performed in five patients. In the preoperative urodynamic study all patients had a good bladder capacity and compliance. The Valsalva leak point pressure (VLPP) ranged from 9 to 60 cm H<sub>2</sub>O (average = 45).

**Results:** All patients had satisfactory initial results with no urinary leak. None of them had postoperative urinary retention. Six patients (60%) had infection in the surgical site and erosion of the sling which were removed afterwards. Four of them were continent and 2 improved the continence. The erosion occurred on the post-operative day 9 to 183 (average 83.3). Urinary infection was detected in 2 cases.

**Conclusion:** The pubovaginal sling using bovine pericardium has a high rate of erosion and infection. The reasons for this complication is an issue that needs further investigation.

**Key words:** incontinence, pubovaginal sling, bovine pericardium  
**Braz J Urol, 26: 208-214, 2000**

## **INTRODUÇÃO**

A incontinência urinária de esforço (IUE) é uma entidade clínica freqüente e de morbidade considerável. Atualmente nos EUA estima-se que existam cerca de 30 milhões de pacientes portadoras de IUE (1).

O seu tratamento cirúrgico tem sido baseado no grau de incontinência urinária que a paciente apresenta e na experiência do cirurgião com o procedimento. Nas pacientes com IUE tipo II ou hipermobilidade uretral (2), tem sido recomendado a suspensão retropúbica, suspensão transvaginal ou reparo anterior, enquanto que naquelas pacientes com IUE tipo III ou deficiência esfínteriana intrínseca, tem-se recomendado tratamento por sling, injeção periuretral ou esfínter artificial (1).

A cirurgia de sling pubovaginal é considerada atualmente como técnica de escolha para o tratamento da IUE por lesão intrínseca do esfínter, havendo alguns autores que a utilizam para todos os tipos de IUE (3).

No momento, existe uma procura por materiais biocompatíveis que possam substituir as fáscias dos músculos reto abdominal e tensor da fáscia lata na confecção do sling, de modo a reduzir a morbidade e o tempo de cirurgia.

Atualmente os resultados com materiais sintéticos e heterólogos tem demonstrado maiores taxas de insucesso e complicações em relação às apresentadas pelas fáscias autólogas (4-6).

O pericárdio bovino tem sido amplamente utilizado em cirurgias cardíacas e vasculares para confecção de próteses valvulares e enxertos, apresentan-

do excelente biocompatibilidade e propriedades biofísicas adequadas (7).

Desta forma, o pericárdio bovino pareceu-nos uma alternativa atraente para a confecção do sling pubovaginal. Apresentamos os resultados da utilização deste material no sling pubovaginal em pacientes portadoras de IUE.

## MATERIAL E MÉTODOS

No período de novembro de 1997 a março de 1999, 10 pacientes foram submetidas à cirurgia de sling pubovaginal com pericárdio bovino para correção de IUE. A média de idade foi de 59,4 anos (entre 45 e 75 anos). A avaliação das pacientes consistiu de história clínica detalhada, exame físico geral e ginecológico, avaliação laboratorial pré-operatória e urodinâmica. Todas as pacientes eram portadoras de IUE por deficiência esfincteriana, apresentavam boa capacidade e complacência vesical e mínima instabilidade foi evidenciada em 1 caso. A média de pressão de perda sob esforço (PPE) foi de 45 cm H<sub>2</sub>O (9-60). Cinco pacientes haviam sido submetidas, sem sucesso, a cirurgia para IUE (perineoplastia anterior) e 2 pacientes à perineoplastia posterior não relacionada a IUE.

O sling foi realizado utilizando pericárdio bovino da Braile Biomédica Ltda® medindo 11 x 6 cm, previamente tratado com glutaraldeído na concentração de 0,5% em tampão fosfato (pH 7,4), purificado em carvão ativado e acondicionado em tubo de vidro também estéril contendo solução de formaldeído 4%. Desta forma, assegurando características adequadas de resistência, flexibilidade e ausência de antigenicidade. Este material recebeu o mesmo preparo que aqueles utilizados nas próteses valvares cardíacas (7).

Entre as pacientes do grupo em estudo 6 apresentavam perdas urinárias aos médios esforços (60%) e 4 aos mínimos esforços (40%), com duração média desta sintomatologia de 6,8 anos (1-17 anos). Sintomas de armazenamento (polaciúria, noctúria e urgência) estavam presentes em 4 pacientes. A média de gestações foi de 2,7, das quais 81% foram partos via vaginal. Distopias leves ou moderadas foram diagnosticadas em 8 pacientes (7 cistoceles graus I ou II e 1 retocele).

## TÉCNICA CIRÚRGICA

As pacientes eram colocadas em posição de litotomia e realizado o preparo vaginal e perineal com tricotomia pubiana, degloração com polivinil pirrolidona iodo (PVPI) degermante por 5 minutos, antisepsia pubiana e embrocção vaginal com PVPI tópico. Todas as pacientes eram sondadas com cateter de foley 16F. Com o auxílio do balão da sonda vesical era identificado o colo vesical sendo realizada uma incisão em "U" invertido na parede anterior da vagina. Esta era então dissecada lateralmente até localização dos ligamentos uretropélvicos de cada lado. A fáscia endopélvica era perfurada com auxílio de tesoura atingindo-se o espaço de Retzius que era dissecado digitalmente.

No início da cirurgia a faixa de pericárdio bovino era retirada de sua embalagem estéril e colocada em solução contendo 100 ml de soro fisiológico e 120 mg de garamicina, que era trocada a cada 10 minutos por 3 vezes. Utilizamos uma faixa de pericárdio bovino de 11 x 2 cm. As suas extremidades eram suturadas com nylon - 0 e mantidas separadas com pinças hemostáticas.

A seguir realizava-se uma incisão suprapúbica de aproximadamente 5 cm, e através desta incisão era passada a agulha de Pereyra pelo espaço retropúbico até a vagina, orientada pelo dedo introduzido através da perfuração da fáscia endopélvica. O mesmo procedimento era então realizado no lado contralateral. Após a passagem das agulhas era realizada rotineiramente uma cistoscopia e, após se afastar a possibilidade de transfilação da bexiga, os fios eram transferidos para a posição suprapúbica e amarrados sem tensão na linha média. A parede vaginal era então fechada com vicryl 2-0 em sutura contínua, colocado tampão vaginal com creme à base de sulfa e sonda vesical de demora. As pacientes permaneciam com esta sonda 24 horas e, após apresentarem uma ou duas micções normais, recebiam alta hospitalar. Todas as pacientes receberam antibioticoprofilaxia com cefadroxil 1g/dia e creme vaginal com sulfa por 1 semana. Após a alta as pacientes em 1 semana, 1 mês e posteriormente de acordo com as necessidades individuais.

## RESULTADOS

O grupo em estudo foi de 10 pacientes do sexo feminino, com idades de 45 a 75 anos (média de 59,4 anos) que apresentavam perdas urinárias aos

em 2 pacientes (20%), infecção do trato urinário (ITU) em 2 pacientes (20%), rotação do sling em 1 paciente (10%) e coleção de parede abdominal em 1 caso (10%). Algumas pacientes apresentaram mais de uma complicação durante o seguimento (Tabela-1).

**Tabela 1 - Complicações cirúrgicas**

Paciente	Complicação	Retirado sling	Continência
1	Erosão com exteriorização vaginal do sling	Sim	Sim
2	“	Sim	Sim
3	“	Sim	Sim
4	Erosão com exteriorização vaginal do sling + coleção de parede abdominal	Sim	Sim
5	Erosão com exteriorização vaginal do sling + ITU	Sim	Melhor
6	Erosão com exteriorização uretral do sling	Sim	Melhor
7	ITU	Não	Sim
8	IUE (tardia)	Não	Não
9	Deslocamento do sling + IUE (tardia)	Não	Não
10	Sem complicação	Não	Sim

médios (6 pacientes/60%) e mínimos esforços (4 pacientes/40%) com duração variando de 1 a 17 anos (média de 6,8 anos). A média de gestações por pacientes neste grupo foi de 2,7 sendo 81% dos partos via vaginal. Distopias leves ou moderadas foram diagnosticadas em 8 pacientes (3 cistoceles grau I, 4 grau II e uma retrocele). Metade das pacientes foram submetidas à perineoplastia anterior para tratamento de IUE e duas a perineoplastias posteriores não relacionadas à IUE.

Todas as pacientes apresentaram resultado inicial satisfatório, apresentando micções normais, sem perdas. Em nossa série não tivemos nenhum caso de retenção urinária. As pacientes foram seguidas por um período médio de 8,7 meses (4 a 21).

Ocorreram complicações pós-operatórias em 9 pacientes (90%). A mais importante foi infecção vaginal com posterior erosão da mucosa vaginal e exteriorização do sling de pericárdio bovino em 5 pacientes (50%) e erosão com exteriorização do sling pela uretra em 1 caso (10%). Incontinência urinária de esforço foi observada no período pós-operatório tardio

Foi necessária a retirada do pericárdio bovino em todos os casos em que houve erosão (60%). O tempo decorrido entre a cirurgia e a retirada do sling foi, em média, de 83 dias (9 a 183 dias). Das pacientes que tiveram seus slings retirados, 4 (66,6%) encontram-se continentes e 2 (33,3%) apresentaram melhora em relação ao pré-operatório (Tabela-1). Entre as 4 pacientes (40%) que permaneceram com o sling, 2 (20%) encontram-se continentes e 2 (20%) voltaram a apresentar IUE, sendo um destes casos resultante do deslocamento do sling para a porção distal da uretra provocado, provavelmente, pelos acessos de tosse que a paciente apresentava (Tabela-1).

## DISCUSSÃO

Uma grande variedade de técnicas cirúrgicas tem sido proposta para o tratamento da IUE. No entanto, até o presente momento, não existe um procedimento cirúrgico ideal (8).

A cirurgia de sling pubovaginal para tratamento da IUE foi inicialmente relatada em 1910 (9)

e os seus resultados estavam associados a uma alta incidência de retenção urinária permanente e instabilidade vesical “de novo”. Apesar da alta taxa de cura da incontinência de esforço, a técnica não obteve popularidade devido às suas complicações. Após a publicação das modificações técnicas e dos resultados obtidos por McGuire & Lytton (10), houve uma melhor orientação técnica desta cirurgia. Estes autores apresentaram uma taxa de sucesso de 80% com morbidade e complicações mínimas. Posteriormente outros autores conseguiram reproduzir estes mesmos resultados (2,11). Blaivas & Jacobs (12) em 1991 relataram uma taxa de cura de 90 %. Atualmente o sling pubovaginal apresenta altos índices de cura para tratamento da IUE, variando de 78 a 98 % (13-15). A técnica clássica consiste na retirada de um segmento de fáscia do reto abdominal ou da fáscia lata durante o procedimento cirúrgico para a confecção do sling e está associada a considerável morbidade, como formação de hematoma, infecção da parede abdominal, maiores tempos cirúrgico e de internação e dor pós-operatória.

Atualmente existe uma grande procura por materiais que possam substituir as fáscias autólogas na confecção do sling, com argumentos bastante atraentes para transformar uma cirurgia de grande porte em procedimento minimamente invasivo, reduzindo o tempo cirúrgico, o desconforto e a morbidade pós-operatórios. Inúmeros materiais têm sido testados para confecção do sling incluindo politetrafluoroetileno, silicone, polipropileno e vycril. No entanto, apresentaram índices de complicações relacionadas ao enxerto de 20 a 40% (4-6). Iosif et al. Utilizaram em seu estudo corium porcino para confecção de sling e obtiveram 88,6% de bons resultados em 53 pacientes, num seguimento de 1,5 a 4 anos (16).

Recentemente Wright et al. compararam o uso de fáscia cadavérica heteróloga com fáscia autóloga obtendo índices de sucesso de 98% e 94% respectivamente, não havendo casos de infecção ou erosão em nenhum dos grupos (8). Em 251 pacientes com IUE tratadas com sling autólogo de fáscia do reto abdominal, também não houve nenhum caso de infecção ou erosão (3). Apesar das altas taxas de sucesso e mínimas complicações com o uso de fáscias cadavéricas heterólogas, o alto custo limita

seu uso em nosso meio. Além disso, há um relato de transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV) com o uso deste material (17). Entretanto, os defensores desta técnica relatam que a chance de transmissão do HIV por material heterólogo tratado pelos métodos atuais é muito baixa, cerca de 1/1.667.600 (18).

O pericárdio bovino tem surgido como uma opção atraente, pois trata-se de material heterólogo de baixo custo, de fácil manejo e eficácia comprovada. Vem sendo amplamente utilizado na confecção de válvulas cardíacas, apresentando propriedades biofísicas adequadas, que conferem resistência e durabilidade além de baixa reação tecidual (7,19). Não existe na literatura, até o momento, nenhum relato a respeito da utilização do pericárdio bovino no sling pubovaginal. A técnica cirúrgica utilizada para o procedimento é a mesma descrita para o sling convencional com exceção do tempo cirúrgico referente à obtenção da faixa de aponeurose (reto abdominal ou fáscia lata), conferindo-lhe menor tempo operatório.

Em nosso estudo observamos uma taxa de erosão e infecção de 60 %, bastante elevada quando comparada a estudos com materiais sintéticos, que variam de 20% a 40% (4-6) ou com outros materiais biológicos heterólogos (16). A análise dos nossos dados sugere que provavelmente a reação tecidual e posterior erosão deve-se a um mecanismo multifatorial. Talvez o fato deste material ser introduzido numa cavidade potencialmente contaminada explique as diferenças na evolução das pacientes, assim como os diferentes períodos do pós-operatório em que ocorreu a erosão. Existe suspeita de que o pericárdio bovino em contato com a parede vaginal possa desencadear uma reação alérgica tipo corpo estranho.

Até o momento não há como saber adequadamente porque um material com excelente perfil de biocompatibilidade nas áreas cardíaca e vascular evolui com resultados tão ruins quando utilizado na correção da incontinência urinária.

## CONCLUSÃO

O sling de pericárdio bovino associa-se a elevadas taxas de erosão e perda do enxerto, o que

contra-indica sua utilização no sling pubovaginal até que estudos experimentais esclareçam sua biocompatibilidade em contato com o tecido vaginal.

## REFERÊNCIAS

1. Leach GE, Dmochowski RR, Appell RA, Blaivas JG, Hadley HR, Luber KM, Mostwin JL, O'Donnell PD, Roehrborn CG: Female stress urinary incontinence clinical guidelines panel summary report on surgical management of female stress urinary incontinence. The American Urological association. *J Urol*, 158: 875, 1997.
2. Blaivas JG, Olsson CA: Stress incontinence: classification and surgical approach. *J Urol*, 139: 727, 1988.
3. Chaikin DC, Rosenthal J, Blaivas JG: Pubovaginal fascial sling for all types of stress urinary incontinence: long-term analysis. *J Urol*, 160: 1312-1316, 1998.
4. Bent AE, Ostergard DR, Zwick-Zaffuto M: Tissue reaction to expanded polytetrafluoroethylene suburethral sling for urinary incontinence: clinical and histologic study. *Amer J Obst Gynecol*, 169: 1198, 1993.
5. Melnick I, Lee RE: Delayed transsection of urethra by mersilene tape. *Urology*, 8: 580, 1976.
6. Stanton SL, Brindley GS, Holmes DM: Silastic sling for urethral sphincter incompetence in women. *Brit J Obst Gynecol*, 91: 747, 1985.
7. Brick AV, Miana AA, Colen EA, Passos PHC, Borges A, Jorge PC, Braile DM, Greco OT, Ardito RV, Santos JLV, Mayorquim RC, Lima ER, Zaianchick M, Campos KL, Gollarza HS, Souza RSD, Brofman PR, Loures DRR, Carvalho RG, Ribeiro EJ: Seguimento de 9 anos da bioprótese valvar cardíaca de pericárdio bovino IMC-Biomédica: estudo multicêntrico. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 2: 189-199, 1987.
8. Wright EJ, Iselin CE, Carr LK, Webster GD: Pubovaginal sling using cadaveric allograft fascia for the treatment of intrinsic sphincter deficiency. *J Urol*, 160: 759-762, 1998.
9. Goebell R: Zur operativen besertigung der angeborenen incontinentia vesicae. *ZF Gynäc*, 2: 187, 1910.
10. McGuire EJ, Lytton B: Pubovaginal sling procedure for stress incontinence. *J Urol*, 119: 82, 1978.
11. Raz S: Modified bladder neck suspension for female stress incontinence. *Urology*, 17: 82, 1981.
12. Blaivas JG, Jacobs BZ: Pubovaginal fascial sling for the treatment of complicated stress urinary incontinence. *J Urol*, 145: 1214, 1991.
13. McGuire EJ, O'Connell HE: Surgical treatment of intrinsic urethral dysfunction. Slings. *Urol Clin N Amer*, 22: 657, 1995.
14. Zaragoza MR: Expanded indications for the pubovaginal sling: treatment of type II or III stress incontinence. *J Urol*, 156: 1620, 1996.
15. Morgan JE, Farrow GA, Stewart FE: The marlex sling operation for the treatment of recurrent stress urinary incontinence: a 16-year review. *Amer J Obst Gynecol*, 151: 224, 1985.
16. Iosif CS: Porcine corium sling in the treatment of urinary stress incontinence. *Arch Gynecol*, 240: 131, 1987.
17. Simonds RJ, Holmberg SD, Hurwitz RL, Coleman TR, Bottenfield S, Conley LJ, Kohlenberg SH, Castro KG, Dahan BA, Schable CA: Transmission of human immunodeficiency virus type 1 from a seronegative organ and tissue donor. *New Engl J Med*, 326: 726, 1992.
18. Buck BE, Malinin TI, Brown MD: Bone transplanttion and human immunodeficiency virus. An estimate of risks of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Clin Ortho*, 240: 129, 1989.
19. Barbenal JC, Ziopoulos P, Fisher J: The mechanical properties of bovine pericardium. *Heart Valve Engineering*, 99: 201-204, 1986.

*Received: November 30, 1999*

*Accepted after revision: March 22, 2000*

## COMENTÁRIO EDITORIAL

Este trabalho apresenta resultados da cirurgia de sling usando-se o pericárdio bovino comercialmente disponível como material, citando-nos como autores da idéia inicial e primeiros realizadores deste procedimento. Realmente, desde os idos de 1996, nos interessamos pela utilização deste material, e passamos a realizar trabalhos iniciais a princípio em animais, para avaliação de sua exequibilidade. Desse estudo inicial favorável (1), iniciamos sua utilização em uma série de 12 pacientes, ainda como fase experimental e sem recomendar sua utilização como técnica viável. Nossa impressão inicial é superponível a do presente trabalho, com 4 casos de reação local e inviabilização da cirurgia, até o momento. Porém existem presentemente, 8 pacientes satisfeitas e com sucesso cirúrgico, o que torna mais prudente a análise causal das complicações. Cerca de 25% de reação local aproxima-se, por coincidência ou não, à incidência de reação alérgica ao colágeno, em testes intradérmicos antes de seu uso injetável. É possível que a natureza desta reação seja esta, e, portanto previsível caso se realize testes prévios à sua utilização. Após o aparecimento das primeiras complicações, cessamos a realização de sling com pericárdio bovino, até que concluíssemos a in-

terpretação final de seu uso. Neste sentido, seguimos a recomendação do comitê de tratamento cirúrgico de incontinência urinária feminina do I Consenso sobre Incontinência Urinária (2), que preconiza não se concluir resultados sobre tratamentos cirúrgicos nestas pacientes, antes de um tempo mínimo de observação e seguimento de 2 anos, tempo este que em nossos casos, se concluirá em breve.

### Referências

1. Bruschini H, Truzzi J, Leite K, Simonetti R, Srougi M: Physical and biological evaluation of bovine pericardium as new sling material for correction of female urinary incontinence. Presented at Urinary Incontinence. Research Issues and Opportunities, supported by NIH, Bethesda, Washington, January 1998.
2. Jarvis GJ, Bent A, Cortesse A, McGuire E, Milani R, Quartey J, Richards F, Amith A, Zimmern P, Ghoneim J: Surgical treatment incontinence in adult women: surgery of female lower genito-urinary fistulae. In: P. Abrams, S. Khoury, A. Wein (eds.), Incontinence. Plymouth, Health Publication Ltda, pp. 639-656, 1999.

*Homero Bruschini  
Disciplina de Urologia, UNIFESP*

## RESUMO

### SLING PUBOVAGINAL COM PERICÁRDIO BOVINO NO TRATAMENTO DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO

**Objetivos:** O sling pubovaginal tem sido largamente utilizado no tratamento da incontinência urinária de esforço (IUE). Existe uma procura por materiais biocompatíveis que possam substituir as fáscias dos músculos reto abdominal e tensor da fáscia lata na confecção do sling, de modo a reduzir a morbidade e o tempo desta cirurgia. O objetivo deste estudo é avaliar os resultados da utilização do pericárdio bovino no sling pubovaginal.

**Material e Métodos:** Entre novembro de 1997 e março de 1999, foram realizadas 10 cirurgias de sling pubovaginal utilizando-se pericárdio bovino. Todas as pacientes eram portadoras de IUE do tipo III. Quatro apresentavam sintomas de armazenamento pré-operatórios. Cinco pacientes haviam sido submetidas a cirurgias prévias para correção de IUE. Em estudo urodinâmico pré-operatório, todas as pacientes tinham boa capacidade e complacência vesicais. A média de pressão de perda ao esforço (PPE) foi de 45 cm H<sub>2</sub>O (9-60).

**Resultados:** Todas as pacientes apresentaram resultado inicial satisfatório, sem perdas urinárias. Nenhuma paciente apresentou retenção urinária pós-operatória. Seis pacientes (60%) evoluíram com infecção do

sítio cirúrgico e posterior erosão do sling, havendo necessidade de remoção do mesmo. Destas, 4 pacientes evoluíram continentes e 2 com melhora parcial da incontinência. As erosões ocorreram do 9º ao 183º PO (média 83,3º PO). Das 4 pacientes que permaneceram com o sling, 2 evoluíram com incontinência e 2 estão continentes. Infecção urinária foi detectada em 2 casos.

Conclusão: O sling pubovaginal com pericárdio bovino associa-se à elevada taxa de erosão e perda do material, não devendo ser mais utilizado no tratamento da IUE em nossa instituição.

**Unitermos:** incontinência urinária, sling pubovaginal, pericárdio bovino

**Braz J Urol, 26: 208-214, 2000**

---

**Correspondence address:**

Rubens Martucci

Instituto de Urologia e Nefrologia

Rua Voluntários de São Paulo, 3826

São José do Rio Preto, SP, 15015-400

---

## **UROLOGICAL SURVEY**

---

### **SECTION EDITOR**

**NELSON RODRIGUES NETTO JR.**  
Unicamp  
Campinas, SP

### **EDITORIAL COMMITTEE**

**ATHANASE BILLIS**  
Unicamp  
Campinas, SP

**OSAMU IKARI**  
Unicamp  
Campinas, SP

**GUSTAVO FRANCO CARVALHAL**  
Hospital São Lucas, PUC  
Porto Alegre, RS

**MARCELO LOPES LIMA**  
Unicamp  
Campinas, SP

**NELSON CASERTA**  
Unicamp  
Campinas, SP

**ADILSON PRANDO**  
Hospital Vera Cruz  
Campinas, SP

**ADERIVALDO CABRAL DIAS FILHO**  
Unicamp  
Campinas, SP

**MAURÍCIO RODRIGUES NETTO**  
Hospital Beneficência Portuguesa  
São Paulo, SP

**SANDRO CASSIANO ESTEVES**  
Androfert  
Campinas, SP

**ÁLVARO SARKIS**  
FMUSP  
São Paulo, SP

**ADRIANO FREGONESI**  
Unicamp  
Campinas, SP

## ANDROLOGY

---

### **Tamoxifen versus placebo in the treatment of Peyronie's disease**

Teloken C, Rhoden EL, Grazziottin TM, Ros CT, Sogari R, Souto CAV

*J Urol, 162: 2003-2005, 1999*

### ***Tamoxifen versus placebo no tratamento da doença de Peyronie***

Objetivos: Avaliar a eficácia do tratamento da doença de Peyronie com o tamoxifen via oral e placebo.

Métodos: Foram selecionados 25 pacientes com doença de Peyronie sem calcificação da placa. Todos os pacientes foram submetidos a história e exame físico, raio X e ultrassom do pênis, e ereção induzida com prostaglandina E1. Foram divididos em dois grupos: Grupo 1- aqueles que receberam tamoxifen, 20 mg, duas vezes ao dia por três meses e grupo 2- os que receberam placebo pelo mesmo período. Quatro meses após, os pacientes foram submetidos a mesma avaliação inicial e foram comparados estatisticamente.

Resultados: A dor melhorou em 66,6 e 75% dos pacientes tratados com tamoxifen e placebo, respectivamente ( $p>0,05$ ). Com relação a deformidade peniana houve melhora em 46,1 e 41,7% nos grupos 1 e 2, respectivamente ( $p>0,05$ ). A diminuição da placa foi notada em 30,7 e 25% nos grupos 1 e 2. Medidas objetivas não revelaram nenhuma diferença na área da placa ou no ângulo da curvatura.

Conclusões: Não houve diferença estatisticamente significante da dor, tamanho da placa e curvatura do pênis entre os pacientes tratados com tamoxifen e placebo.

### **Comentário Editorial**

O tratamento clínico da doença de Peyronie ainda é, nos dias de hoje, pobre nos seus resultados. Muitos agentes já foram testados e os índices de sucesso na resolução da dor e da curvatura peniana deixam a desejar. A fisiopatologia da doença ainda é desconhecida, uma das teorias seria a produção aumentada de TGF Beta, fator que aumentaria a produção de colágeno e consequentemente diminuiria a elasticidade da tunica albugínea. O tamoxifen teoricamente agiria exatamente neste fator e assim sendo o paciente teria uma melhora do seu quadro clínico. Neste trabalho duplo-cego não houve diferença estatisticamente significativa entre tamoxifen e placebo. Alguns autores como Ralph et al obtiveram melhora da dor e da curvatura em respectivamente, 80 e 35% dos pacientes tratados com o tamoxifen, no entanto este trabalho perde um pouco do seu valor não sendo comparativo duplo-cego.

Para nós, o tratamento clínico da doença de Peyronie ainda é um desafio, com resultados pouco convincentes. O tratamento clínico seria uma forma de aliviar a ansiedade do doente e aguardar a estabilização do processo inflamatório para que no futuro este paciente seja submetido a um procedimento cirúrgico para correção da sua deformidade peniana.

### **Referência:**

1. Ralph DJ, Brooks GF, Bottazzo, GF, Pryor JP: The treatment of Peyronie's disease with tamoxifen. *Brit J Urol, 70: 648, 1992.*

**Treatment of intracorporeal injection nonresponse with sildenafil alone or in combination with triple agent intracorporeal injection therapy.**

McMahon CG, Samali R, Johnson H

*J Urol, 162: 1992-1998, 1999*

***Tratamento de pacientes que não responderam a injeção intracavernosa de drogas vasoativas com o sildenafil isoladamente ou em associação com trimix***

Objetivos: Avaliou-se a eficácia do sildenafil isoladamente ou em associação ao trimix para aqueles pacientes que não respondiam a injeção intracavernosa de drogas vasoativas.

Métodos: Noventa e três pacientes com média de idade de 53,6 anos (24-77anos) com quadro de disfunção erétil foram investigados. Todos não responderam com ereção quando foram submetidos a testes em casa com altas doses de alprostadil e trimix. Os pacientes foram tratados com sildenafil isoladamente ou em combinação com injeção intracavernosa.

Resultados: A etiologia da disfunção erétil era arteriogênica em 29 pacientes, disfunção veno oclusiva em 36, vasculogênica mista em 24, psicogênica em 3 e fibrose cavernosa pós priapismo em um. Dos 32 respondedores ao sildenafil (34% do grupo estudado), 30 precisaram de 100 mg e 2 de 50 mg. Dos 29 que responderam ‘a associação do sildenafil e trimix (terapia combinada) (31% do grupo estudado), todos precisaram de 100 mg de sildenafil. Houveram 32 pacientes que não responderam a nenhum tratamento (34% do grupo estudado). Dos pacientes tratados com sildenafil, 34 (37%) apresentaram efeitos colaterais, cefaléia em 30, “flushing” facial em 25, dispesia em 12, congestão nasal em 9, tontura em 5 e扰urbo visual em 1. Dos 41 pacientes que responderam ‘a terapia combinada, 20 (49%) apresentaram efeitos colaterais, sendo 15 com dor peniana, cefaléia em 15, “flushing” facial em 12, dispesia em 7, congestão nasal em 3, tontura em 12 e sincope em 1.

Conclusão: O sildenafil isoladamente ou em associação ao trimix é uma terapia de salvamento efetiva para aqueles pacientes que falharam na aquisição de ereção quando em uso de drogas vasoativas intracavernosas. O sildenafil em combinação com drogas intracavernosas esta associado a uma incidência de 33% de efeitos colaterais, incluindo 20% de incidência de tontura.

**Comentário Editorial**

Sem dúvida nenhuma o advento do sildenafil veio modificar de maneira significativa o tratamento da disfunção erétil. Hoje, a terapia de primeira escolha para o tratamento da impotência são as drogas administradas por via oral, devido a sua facilidade de uso, comodidade e incidência de efeitos colaterais dentro de níveis aceitáveis em frequência e severidade. O trabalho acima referido analisa o curso inverso do tratamento para esta afecção, ou seja, parte-se do tratamento mais invasivo para o menos invasivo. De uma maneira geral, primeiro prescrevemos as drogas por via oral, se o paciente não responde ao medicamento optamos para métodos mais invasivos como é o caso da farmacoterapia intracavernosa e no trabalho em questão parte se da terapia intracavernosa para as drogas via oral. De qualquer forma, este estudo vem demonstrar a eficácia terapêutica do sildenafil isoladamente ou em associação com a terapia intracavernosa, resgatando 65% dos pacientes que não respondiam a injeção intracavernosa de drogas vasoativas em altas doses. No entanto, verificamos uma incidência considerável de tontura quando da associação do sildenafil a terapia intracavernosa, indicando, clinicamente, uma queda importante da pressão arterial. Como os fatores de risco para disfunção erétil geralmente são os mesmos para as doenças cardiovasculares, devemos ter muita cautela na associação do sildenafil ‘a terapia intracavernosa, podemos estar tratando um paciente que não suporta quedas significativas da pressão arterial, com riscos para acidentes vasculares cerebrais ou coronarianos. Portanto, estudos controlados deverão ser realizados para se avaliar a segurança da associação sildenafil e farmacoterapia intracavernosa e o perfil do paciente a ser submetido a este tipo de tratamento.

**Adriano Fregonesi**

## IMAGING

---

### **Acute ureterolithiasis: nonenhanced helical CT findings of perinephric edema for prediction of degree of ureteral obstruction.**

Boridy IC, Kawashima A, Goldman SM

*Radiology, 213: 663-667, 1999*

### ***Ureterolítase aguda: valor do edema perinéfrico na TC espiral sem contraste para estimar o grau de obstrução ureteral.***

Ureterolítase aguda : valor do edema perinéfrico na TC espiral sem contraste para estimar o grau de obstrução ureteral.

Objetivo : Determinar se a extensão do edema perinéfrico na TC espiral, sem contraste, pode ser usada para predizer o grau de obstrução ureteral em pacientes com ureterolítase aguda.

Métodos : As imagens de TC espiral sem contraste e de urografia excretora de 82 pacientes com dor lombar foram revistas comparando-se o grau de obstrução ureteral na urografia com a extensão do edema perinéfrico nas imagens de TC.

Resultados : Nenhum dos 29 pacientes com urografia normal apresentava edema perinéfrico na TC. A extensão do edema permitiu estimar corretamente o grau de obstrução ureteral em 44 ( 94% ) dos 47 pacientes com ureterolítase aguda.

Conclusão : A extensão do edema perinéfrico nas imagens de TC espiral sem contraste pode ser usada para estimar o grau de obstrução na ureterolítase aguda.

### **Comentário Editorial**

Já está bem demonstrado que a TC espiral sem contraste endovenoso é superior à urografia excretora para demonstrar cálculo ureteral, inclusive o não radiopaco, além de poder demonstrar causas extra-urinárias da obstrução ureteral ou outras condições patológicas pélvicas e abdominais. Este artigo vem de encontro às preocupações de muitos clínicos e urologistas para quem a TC sem contraste não fornece informações sobre a função renal e o grau de obstrução ureteral, que podem ser obtidas pela urografia excretora. Os resultados mostraram que a gravidade da obstrução poderá ser inferida com acurácia de 94%, observando-se a intensidade dos sinais de edema perinéfrico nas imagens da TC espiral. Estes sinais são estriações, espessamento da fásica e coleção perirrenal. O artigo reforça a tendência, nos Estados Unidos, de substituição da urografia excretora pela TC sem contraste, para situações de dor lombar e suspeita de ureterolítase. Ao leitor sugerimos ainda o editorial “Epítápio da urografia excretora” no mesmo número do periódico, onde se refere que em futuro próximo, a urografia excretora será substituída pela TC espiral sem contraste para avaliar cálculos e com contraste, para hematúria e outras condições genitourinárias ( 1 ).

Referência :

1. Amis Jr ES Epitaph for the urogram. Radiology 213 : 639-640, 1999.

**Delayed CT to evaluate renal masses incidentally discovered at contrast-enhanced CT: demonstration of vascularity with deenhancement.**

Macari M, Bosniak MA

*Radiology, 213: 674-680, 1999*

***TC retardada para avaliar massas renais descobertas incidentalmente em TC com contraste: demonstração da vascularização através da diminuição do realce.***

TC retardada para avaliar massas renais descobertas incidentalmente em TC com contraste: demonstração da vascularização através da diminuição do realce.

Objetivo: Determinar se a TC retardada pode auxiliar no diagnóstico da vascularização em uma neoplasia e diferenciá-la de uma cisto hiperdenso, quando uma massa renal de maior atenuação é descoberta durante uma TC com contraste.

Métodos: 26 massas renais hiperatenuantes (mais de 30 UH), bem definidas, encontradas incidentalmente na TC com contraste de 25 pacientes, foram em seguida avaliadas com imagens retardadas com os mesmos parâmetros, no mínimo 15 minutos após (média de 38 minutos), efetuando-se medidas controladas das densidades das regiões de interesse. A correlação entre os achados da cirurgia e os exames de imagem adicionais foi utilizada para a confirmação do diagnóstico.

Resultados: Nove massas não demonstraram alteração na atenuação entre a TC pós-contraste inicial e a TC retardada, indicando que representavam lesão avascular, compatível com cisto hiperdenso. Dezessete massas demonstraram diminuição da atenuação (mais de 15 UH) na TC retardada comparado com a inicial, indicando vascularização e todas confirmaram neoplasia.

Conclusão: Massas renais hiperatenuantes (mais de 30 UH), descobertas incidentalmente após TC com contraste, podem ser diferenciadas de cisto hiperdenso se em TC retardada demonstrarem diminuição do realce, comprovando sua vascularização e portanto, a natureza neoplásica.

**Comentário editorial**

Esta técnica é particularmente útil para as situações de lesão incidental porque a caracterização pode ser obtida na mesma sequência do exame, muitas vezes não tendo a imagem prévia sem contraste, o que vai significar redução de custos, tempo e evitar outros exames. Acrescente-se o fato que a ultra-sonografia, que seria uma alternativa, algumas vezes não oferece uma solução definitiva. A técnica denominada de "washout" é também empregada para caracterizar hemangioma hepático, colangiocarcinoma e adenoma de adrenal.

Entretanto, é preciso enfatizar as limitações do método, e a primeira delas é estarmos seguros que o exame inicial foi realizado com volume e concentração adequados de contraste. Também importante é obter os cortes tomográficos no pico máximo de opacificação para que a diminuição do realce ao longo do tempo seja melhor detectável. Portanto, mesmo sendo um método confiável, seu emprego depende do controle eficiente sobre as técnicas de exame e da avaliação através de radiologista bem familiarizado com as limitações e potenciais falhas.

***Nelson M. G. Caserta***

## UROLOGICAL NEUROLOGY

---

### **Causes of nocturnal urinary frequency and reasons for its increase with age in healthy older men**

Kawauchi A, Tanaka Y, Soh J, Ukimura O, Kojima M, Miki T.  
*J Urol*, 163: 81-84, 2000.

### ***Causas da freqüência urinária noturna e razões para o seu aumento com a idade em homens saudáveis***

Objetivos: investigar as causas de noctúria e as razões do seu aumento com a idade.

Métodos: em uma campanha de próstata no Japão, 188 homens sem doença prostática realizaram diário miccional pelo espaço de 3 dias. A freqüência urinária noturna foi definida como o número de micções durante o sono, excluindo a primeira micção da manhã. Foram estudadas as relações entre a freqüência urinária noturna e a capacidade vesical funcional, capacidade vesical noturna, volume urinário noturno e tempo de sono. Além disso, analisaram-se as alterações que a bexiga sofre com o envelhecimento, representadas pela capacidade vesical funcional e noturna como também do volume urinário diurno e noturno.

Resultados: a análise estatística demonstrou que a capacidade vesical noturna e o volume urinário são os determinantes da freqüência noturna, porém, de maneira independente. Em relação ao envelhecimento, a análise mostrou que a capacidade vesical noturna e o volume urinário diurno diminuíram, enquanto o volume urinário noturno ficou inalterado.

Conclusões: volume urinário noturno e capacidade vesical noturna são os determinantes da freqüência urinária noturna em homens idosos e saudáveis. O aumento da freqüência urinária noturna com o envelhecimento seria devido à redução da capacidade vesical noturna, enquanto o volume urinário noturno não se modifica. Em homens idosos, a diminuição da ingestão de água pode influenciar as mudanças no volume urinário, relacionadas ao envelhecimento.

### **Comentário Editorial**

Ultimamente, este assunto vem despertando o interesse dos urologistas, pois, freqüentemente os pacientes vêm ao consultório com queixa de noctúria, isto é, acordar à noite para urinar. Este trabalho mostra que existe uma redução da capacidade vesical noturna com a idade, sem o aumento da produção de urina no período noturno. Este fato que, juntamente com outras doenças como diabetes mellitus e insipidus, doenças cardiovasculares, ansiedade, distúrbios do sono, ingestão hídrica aumentada durante a noite, edema periférico, derrame e também a hiperplasia prostática benigna podem ser a causa dos sintomas do paciente. 70% dos homens com mais de 60 anos levantam-se pelo menos uma vez à noite para urinar, sendo que 25% deles se levantam 2 vezes ou mais(1). Entre as mulheres, os números são menores, porém, significativos: 62% levantam-se uma vez e 24% duas vezes ou mais.(1). Novas maneiras de abordar e tratar este problema vêm sendo mostradas, todas elas baseadas no diário miccional(2). A partir dele, juntamente com a história minuciosa do paciente, temos a base para tentar reduzir a noctúria que incomoda nossos pacientes.

### Referências:

1. Fultz NH and Herzog AR: Epidemiology of urinary symptoms in the geriatric population. *Urol Clin North Am*, 23:1, 1996.
2. Weiss JP and Blaivas JG: Nocturia. *J Urol*, 163: 5-12, 2000.

### **Longitudinal changes in peak urinary flow rates in a community based cohort**

Roberts RO, Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Rhodes T, Girman CJ, Lieber MM.

*J Urol, 163: 81, 2000.*

### ***Mudanças a longo prazo no valor do fluxo urinário máximo em homens de uma comunidade***

Objetivo: descrever as mudanças que ocorrem, a longo prazo, no fluxo máximo de homens que vivem em Olmsted, Minnesota.

Métodos: 2115 homens de 40 anos de idade ou mais foram selecionados ao acaso na população de Olmsted, Minnesota. O valor do fluxo máximo e o escore internacional de sintomas prostáticos foram obtidos em todos os pacientes na visita inicial e depois a cada 2 anos. Em um subgrupo de 25%, selecionado ao acaso, foi realizada a medida do volume da próstata através do ultra-som transretal. A taxa anual de mudança no fluxo máximo foi obtida em 492 homens desse subgrupo durante seguimento de 6 anos.

Resultados: a média da queda do fluxo máximo foi de 2,1% por ano. Essa queda foi mais rápida nos homens com fluxo máximo mais baixo na visita inicial, com o aumento da idade, volume da próstata e severidade dos sintomas ( $p=0,001$ ). Quando essas variáveis foram ajustadas simultaneamente, um declínio rápido(4,5% ou mais por ano) ocorreu em homens com 70 anos ou mais e nos homens com fluxo máximo menor que 10 ml/s na visita inicial comparativamente com aqueles entre 40 e 49 anos, e aqueles com fluxo máximo de 15 ml/s ou mais, respectivamente. O volume prostático e o escore dos sintomas não foram estatisticamente significantes para prever um rápido declínio no fluxo máximo quando considerados simultaneamente.

Conclusões: apesar da variabilidade das medidas do fluxo máximo, uma redução constante foi observada no acompanhamento de homens em uma comunidade. Além disso, essa redução esteve associada com piora em outros aspectos fisiológicos e anatômicos da função do trato urinário inferior nesse grupo de homens.

### **Comentário Editorial**

O estudo mostra que apesar das críticas feitas à urofluxometria pela sua variabilidade, ela tem valor no acompanhamento de pacientes do consultório. Sendo assim, deveria ser realizada na primeira consulta e, depois, a cada 2 anos. Além disso, o trabalho estabelece um novo valor para a taxa de queda do fluxo máximo, ou seja, 2% ao ano. Esta redução é mais importante nos homens com mais de 70 anos, com próstata maior que 30 gramas e com escore de sintomas prostáticos mais alto.

***Maurício Rodrigues Netto***

### **PATHOLOGY**

### ***Identical clonal origin of synchronous and metachronous low-grade, noninvasive papillary transitional cell carcinomas of the urinary tract***

Li M, Cannizzaro LA

*Hum Pathol, 30: 1197-1200, 1999*

### ***Origem clonal idêntica de carcinomas uroteliais não invasivos e de baixo grau do trato urinário síncronos e metacrônicos***

Objetivos: Há dois mecanismos, efeito carcinogênico e implante tumoral, para explicar a multicentricidade e recorrência das neoplasias uroteliais superficiais. O presente trabalho estuda qual dos dois mecanismos, mais provavelmente, explica este comportamento biológico das neoplasias uroteliais.

**Material e Métodos:** Foram estudados 35 carcinomas de baixo grau (graus 1 ou 2) e não invasivos (pTa) do trato urinário de 10 pacientes do sexo feminino síncronos ou metacrônicos. A metodologia utilizada foi de citogenética analisando-se os padrões de metilação do gene receptor de andrógenos no cromossomo X.

**Resultados:** Todos os tumores analisados em diferentes localizações de uma mesma paciente (pelve, ureter ou bexiga) mostraram monoclonalidade de acordo com os padrões de metilação observados.

**Conclusões:** Carcinomas uroteliais superficiais do trato urinário síncronos ou metacrônicos mostraram uma mesma origem clonal de acordo com a metodologia empregada, apoiando a hipótese de implante para explicar a multicentricidade e recorrência das neoplasias uroteliais.

### **Comentário Editorial**

Este trabalho, utilizando metodologia sofisticada de citogenética, apoia a teoria que admite como mecanismo mais provável para a multicentricidade e recorrência dos carcinomas uroteliais superficiais o implante de células tumorais. Do ponto de vista prático, o resultado deste trabalho é um alerta para a possibilidade de propagação de células tumorais ao se manipular uma neoplasia do trato urinário.

### **Diagnosis of prostate cancer in needle biopsies after radiation therapy**

Cheng L, Cheville JC, Bostwick DG

*Am J Surg Pathol, 23: 1173-1183, 1999*

### **Diagnóstico do câncer prostático em biópsias de agulha após radioterapia**

**Objetivos:** Estudar as alterações morfológicas que se confundem com adenocarcinoma em biópsias prostáticas de agulha secundárias a uso de radioterapia.

**Material e Métodos:** Foram estudadas as biópsias de agulha de 29 pacientes submetidos à radioterapia externa para tratamento de câncer prostático. Todos os pacientes tiveram recorrência da neoplasia tendo sido, subsequentemente, submetidos à prostatectomia radical com linfadenectomia pélvica bilateral.

**Resultados:** Após a radioterapia observam-se alterações morfológicas que se confundem com o adenocarcinoma. Estas incluem o aumento do volume nuclear (86%) e nucléolos proeminentes (50%) em glândulas normais. Assim sendo, o diagnóstico do câncer deve se basear em outros critérios a saber: caráter infiltrativo, invasão perineural, cristalóides e/ou secreção basófila na luz acinar, ausência de corpos amiláceos e coexistência de neoplasia intraepitelial de alto grau (NIP). Comparativamente à prostatectomia radical, a graduação histológica pelo sistema Gleason nas biópsias de agulha, foi subestimada em 35% e superestimada em 14% dos casos.

**Conclusões:** O diagnóstico do adenocarcinoma da próstata em biópsias prostáticas de agulha, após radioterapia, não pode se basear em critérios citológicos (aumento de volume nuclear e nucleolomegalia).

### **Comentário Editorial**

O trabalho chama a atenção para as alterações morfológicas decorrentes da radioterapia as quais ocorrem tanto no tecido neoplásico como no normal. Neste último determinam alterações citológicas que se confundem com o adenocarcinoma. O anatomo-patologista deve estar ciente desses fatos, sob pena de incorrer em erros de interpretação que confundirão o urologista, podendo resultar em sérios problemas na conduta terapêutica do paciente. Nunca é demais enfatizar a necessidade de se fornecer ao anatomo-patologista todos os informes clínicos, de imagem, laboratoriais e, realçados neste trabalho, a terapêutica empregada.

**Athanase Billis**