

MACIEJ NOWACKI¹, ARKADIUSZ JUNDZIŁ^{1, 2}, MIŁOSZ BIENIEK³, TOMASZ KOWALCZYK⁴,
TOMASZ KŁOSKOWSKI¹, TOMASZ DREWA¹

Nowoczesne biomateriały jako opatrunki hemostatyczne w chirurgii oszczędzającej miąższ nerki – model zwierzęcy. Doniesienie wstępne

Modern biomaterials as a haemostatic dressings in kidney – nephron sparing surgery (NSS) – murine model. A preliminary report

¹ Zakład Inżynierii Tkankowej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

² Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

³ Katedra i Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁴ Zakład Mechaniki i Fizyki Płynów IPPT PAN, Warszawa

Streszczenie

Wprowadzenie. Rak nerki stanowi obecnie jeden z głównych problemów urologii onkologicznej. Coraz częstsze wykrycie przypadków tego typu nowotworu i wdrażania coraz to nowszych metod leczenia wiąże się z ogólnodostępnymi, dobrymi metodami diagnostyczno-obrazowymi. Około 40% guzów nowotworowych nerki wykrywanych jest klinicznie jako zmiany niezawansowane, w stadium T1N0M0. Oznacza to, że u tych pacjentów można przeprowadzić leczenie chirurgiczne przy użyciu metody oszczędzającej miąższ nerki (NSS – ang. Nephron Sparing Surgery), rezygnując z wykonania nefrektomii radykalnej, polegającej na usunięciu całej nerki. Niestety mimo oszczędzającego charakteru tego typu zabiegów, wiąże się one z możliwością powstania wznowy miejscowej nowotworu. Innym problemem jest krwawienie śródzabiegowe. Obecnie w celu ich powstrzymania stosuje się opatrunki hemostatyczne. Potencjalnie istotnym klinicznie rozwiązaniem mogłoby być połączenie obu głównych punktów problematycznych, poprzez zastosowanie nowoczesnych biomateriałów pokrytych substancjami onkostatycznymi, jako opatrunków hemostatycznych celem prewencji wznowienia nowotworu.

Cel. Celem pracy było wykorzystanie nowoczesnych biomateriałów, jako opatrunków hemostatycznych, w eksperymentalnym zastosowaniu techniki częściowej resekcji guza nerki na przykładzie modelu zwierzęcego.

Materiał i metody. W doświadczeniu zastosowano 2 typy biomateriałów i standardowo wykorzystywany w chirurgii oszczędzającej miąższ nerki – opatrunek hemostatyczny jako kontrolę. Jako I typ biomateriału badano jednorodny opatrunek o prostopadle ułożonych włóknach, uzyskany z polikaprolaktonu na drodze elektroprzędzenia. Jako II typ wykorzystano jednorodny materiał o strukturze podobnej do waty medycznej, uzyskany także z polikaprolaktonu na drodze elektroprzędzenia. Jako model zwierzęcy (*in vivo*) w badaniu wykorzystano 10 myszy C57Bl/J (za zgodą lokalnej komisji etycznej). 8 myszy wykorzystano w badaniu przedmiotowym, 2 myszy zaś stanowiły odrębną kontrolę dla uzyskania danych na temat krwawienia. Mysiom C57Bl/J wszczepiano komórki czerniaka B16 na tydzień przed wykonaniem zabiegu NSS. Po 3 tygodniach zwierzęta uśpiono celem sekcyjnego porównania działania hemostatycznego opatrunków. Zwierzęta poddane ocenie krwawienia pozostawiono pod wpływem środków znieczulających do czasu zakończenia oceny.

Wyniki. Materiał I typu nadawał się najlepiej do zaopatrzenia rany, ze względu na swoją strukturę i poręczność przy wszywaniu. Czas działania opatrunku to 30 sekund. Materiał II typu spełnił swoją funkcję w zakresie tamowania krwawienia po około 50 sekundach. W grupie kontrolnej zaobserwowano także prawidłowe zaopatrzenie rany i spełnienie funkcji hemostatycznej zastosowanego materiału po 30 sekundach. Podczas obserwacji sekcyjnej stwierdzono także u 3 myszy wznowę nowotworu i przerzuty do innych tkanek narządów jamy brzusznej.

Wnioski. Badane biomateriały spełniły swoje hemostatyczne działanie, w czasie nie odbiegającym od standardowo wykorzystywanego klinicznie opatrunku hemostatycznego, co może być potencjalnym czynnikiem wykorzystania ich w dalszych

badaniach, celem określenia ich dalszej przydatności w prewencji wznawiania nowotworu, po wykonaniu częściowej resekcji raka nerki za pomocą metody NSS (*Polim. Med.* 2012, 42, 1, 35–43).

Słowa kluczowe: nowoczesne biomateriały, opatrunki hemostatyczne, chirurgia oszczędzająca miąższ nerki, NSS.

Summary

Introduction. Kidney cancer is now days, one of the main problems in oncological urology. More frequent cases detection of this type of cancer and the implementation of modern methods of treatment, involves the public and good diagnostic radiological imaging methods. Approximately 40% of renal tumors are detected clinically as a changes in T1N0M0 stage. This means that in these patients, surgery can be performed using the method of nephron sparing surgery (NSS), far from consisting the implementation of radical nephrectomy. Unfortunately, despite the saving nature of this type of treatment, NSS methods are associated with local recurrence of tumor formation. Another problem is intra operative bleeding, that's why in order to stop this negative process surgeons currently use hemostatic dressings. Potentially and clinically significant solution could be a combination of this two main problematics points of concern, through the use of modern biomaterials coated on oncostatic substances as a haemostatic dressings, to the prevention of tumor recurrence.

Aim of the work. The aim of this work, was to present preliminary report of the use of advanced biomaterials, as haemostatic dressings in an experimental technique of nephron sparing surgery on an murine model.

Material and methods. In the experiment we use two types of biomaterials and the standard haemostatic dressing used in the nephron sparing surgery (NSS) as a control. We use a polycaprolactone biomaterial obtained by electrospinning. As a second type of biomaterial, we use a homogeneous material with a structure similar to wool, also obtained from medical polycaprolactone by electrospinning. As an murine (in vivo) model in the study, we use 10 C57BL / J mice (with the local ethical committee permission). 8 mice were used in the present study, 2 mice were constituted as a separate control for obtaining the bleeding data. Kidney melanoma cells were implanted under the C57B1/J B16 mouse kidney fibrous capsule, one week before NSS. After 3 weeks the animals were sacrificed for comparison of hemostatic dressings function.

Results. Used biomaterials fulfilled their role as a haemostatic dressings. The material (Type I) was convenient and good for suturing. Haemostatic action times were as follows: (Type I) – 30 seconds. (Type II) – 50 seconds. In the control group were also observed, a proper hemostatic function after 30 seconds. In sectional observation was also found in 3 kidneys section preparation samples, a local tumor recurrence and metastasis to the other tissues of the abdomen.

Conclusion. The tested biomaterials fulfill their hemostatic effect on kidney after NSS, without any significant difference according to a standard hemostatic dressing used clinically. This data may be a potential factor for use in further studies to determine their continued relevance in the prevention of local tumor recurrence after nephron sparing surgery (*Polim. Med.* 2012, 42, 1, 35–43).

Key words: modern biomaterials, haemostatic dressings, nephron sparing surgery, NSS.

Wprowadzenie

Liczba nowych rozpoznań raka nerki w Polsce i na świecie ulega systematycznemu wzrostowi. National Cancer Institute donosi, że liczba osób z potwierdzonym rozpoznaniem raka nerki w 2010 roku w USA wynosiła 53.581, a liczbę zgonów z powodu tej choroby oszacowano na 11.997 osób [1, 2]. W Polsce w roku 2009 rozpoznano u 3650 pacjentów raka nerki różnego typu. Szeroki dostęp do diagnostyki obrazowej spowodował, że guzy nowotworowe nerki wykrywane są często w stadium bezobjawowym, głównie podczas wykonywania badań radiologicznych z innych powodów. Ilość wykonanych badań tomografii komputerowej (TK) zwiększa się co roku o 10% [2–6]. Tendencja do wykrywania małych guzów nerek związana jest także z rozpowszechnieniem techniki USG. Około 40% guzów nowotworowych nerki wykrywanych w ten sposób to zmiany niezawansowane, w stadium T1N0M0. Oznacza to, że u tych pacjentów można przeprowadzić leczenie chirurgiczne przy użyciu metody oszczędzającej miąższ nerki (NSS – ang. Nephron Sparing Surgery), rezygnując z wykonania nefrektomii radykalnej, polegającej na usunięciu całej nerki, która to metoda zarezerwowana jest częściej dla guzów o znamiennej wyższych wartościach cechy T i N [7–9].

Metody chirurgiczne NSS obejmują zabiegi nefrektomii częściowej, przeprowadzanej klasycznie lub laparoskopowo, także w oparciu o techniki ablacyjne. W retrospektywnych badaniach, które porównywały przeżycie pacjentów po częściowej nefrektomii i nefrektomii radykalnej wykonanej z powodów guzów T1N0M0, nie wykazano istotnych różnic między tymi technikami. Obecnie częściowa nefrektomia jest standardową metodą leczenia niezawansowanych guzów nowotworowych nerki [10]. Nefrektomia częściowa jest zabiegiem trudnym i co za tym idzie wymaga od chirurga długiego czasu szkolenia do jej prawidłowego przeprowadzenia.

Problem tego typu zabiegów dotyczy dwóch ważnych aspektów. Pierwszym problemem jest uzyskanie hemostazy w obrębie łoża po usuniętym guzie. Masynne krwawienie spowodowane jest znaczącym przepływem minutowym krwi przez nerkę, które stanowi ok. 25% pojemności minutowej serca i wynosi ok. 1,8 l. Dlatego w celu zahamowania krwawienia, stosuje się różne preparaty hemostatyczne w postaci żelów lub gąbek. W prezentowanym doświadczeniu wykorzystaliśmy opatrunki wytworzone na bazie polikaprolaktonu celem hamowania krwawienia w łożu po usuniętym guzie nerki na przykładzie modelu zwierzęcego.

Drugim ważnym i istotnym klinicznie problemem, jest znamieny statystycznie wskaźnik wznowienia nowotworu w obrębie zachowanej części nerki po NSS. Zastosowane biomateriały inaczej niż jest to w przypadku standardowo wykorzystywanych opatrunków hemostatycznych, mogą być potencjalnymi nośnikami dla leków o działaniu onkostatycznym, stosowanych w terapii skojarzonej nowotworów.

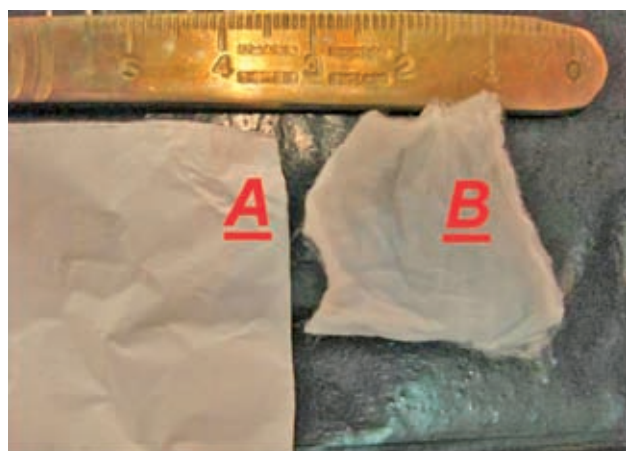
Cel pracy

Celem pracy było wykorzystanie nowoczesnych biomateriałów, jako opatrunków hemostatycznych w eksperymentalnym zastosowaniu techniki częściowej resekcji guza nerki, na przykładzie modelu zwierzęcego. Badanie służyło potwierdzeniu możliwości tamowania krwawienia w przypadku zastosowanych biomateriałów, które w dalszych etapach badań będą służyły jako potencjalne nośniki dla leków onkostatycznych, w celu prewencji wznowień raka nerki.

Materiał i metody

Biomateriały wykorzystane jako opatrunki

W doświadczeniu wykorzystano 2 typy biomateriałów i standardowo wykorzystywany w chirurgii oszczędzającej miąższ nerki – opatrunek hemostatyczny, jako kontrolę. Jako I typ biomateriału badano jednorodny opatrunek o prostopadłe ułożonych włóknach, uzyskany z polikaprolaktonu na drodze elektroprzędzenia. Jako II typ wykorzystano jednorodny materiał o strukturze podobnej do waty medycznej, uzyskany także z polikaprolaktonu na drodze elektroprzędzenia (rycina 1).



Ryc. 1. Materiały wykorzystane we wstępnej fazie badania: A) Typ I, B) Typ II

Fig. 1. Materials used in experiment: A) Type I, B) Type II

Opatrunki uzyskane w procesie elektroprzędzenia

Elektroprzędzenie (ang. electrospinning) staje się coraz częściej wykorzystywaną na świecie metodą do tworzenia materiałów różnego typu, celem wykorzystania ich jako potencjalnych matryc komórkowych, materiałów bioaktywnych, a także materiałów nośnikowych np. dla leków. Materiały takie otrzymuje się z odpowiednio wyselekcjonowanych substancji organicznych i nieorganicznych, dzięki którym przy użyciu techniki elektroprzędzenia otrzymuje się żądanej wielkości i kształtu nanowłókna, w tym także do tworzenia opatrunków [11, 12]. Ta dziedzina technologii biomateriałów pozwala także na wytwarzanie materiałów o odpowiedniej, żądanej strukturze, mającej spełniać konkretne, zamierzone zadanie po wszczepieniu ich do żywego organizmu. W naszym badaniu modyfikacja ta dotyczyła stworzenia opatrunków o poprzecznym układzie włókien (I typ) i jednolitego materiału o układzie włókien nadającym opatrunkowi miękkość i elastyczność, a strukturą zbliżonych do waty (II typ).

Ważną cechą materiału II typu było, iż pomimo delikatnej budowy struktury, nie rwał się i nie tracił włókien pod wpływem manipulacji lub działania mechanicznego.

Materiał stanowiący kontrolę

Opatrunek hemostatyczny użyty jako kontrola, stanowił stosowany często we współczesnej chirurgii ogólnej i innych dyscyplinach zabiegowych opatrunek Tachosil (producent Nycomed). Tego typu opatrunki stosuje się także śródzabiegowo w celu zahamowania krwawienia śród- i pooperacyjnego, także w zabiegach oszczędzających miąższ nerki NSS. Opatrunek ten zgodnie z opisem producenta i publikacjami naukowymi, wykazuje sprawdzone działanie hemostatyczne i jest dobrze tolerowany przez pacjenta [13].

Model zwierzęcy wykorzystany w badaniu

W badaniu wykorzystano 10 myszy C57Bl/J (za zgodą lokalnej komisji etycznej). Myszy tego typu pochodzą z pierwotnego szczepu C57, który to szczep został uzyskany z odpowiednio dobieranych krzyżówek przez Little'a w 1921 roku. Szczep ten charakteryzuje się wieloma aplikacjami doświadczalnymi takimi, jak np. badania dotyczące miażdżycy, preferencji alkoholowej, zakażeń czy w badaniach immunologicznych. Ma on także duże znaczenie w badaniach nad karcynogenezą oraz w pracach doświadczalno-badawczych dotyczących nowotworów.

Ten rodzaj myszy jest genetycznie przystosowany do indukcji lub aplikacji kilku rodzajów nowotworów, w szczególności mysiego czerniaka B16, ale także gruczolakoraka sutka BW10232, białaczki szpikowej C1498 i raka napletka ESR586 [14]. Wykorzystanie tego typu myszy pozwoliło na uzyskanie odpowiedniego modelu

zwierzęcego do prac nad częściową resekcją guza nerki. 8 myszy wykorzystano w badaniu przedmiotowym, a 2 myszy stanowiły odrębną kontrolę dla uzyskania danych na temat krwawienia.

Procedury przygotowawcze, zabiegowe i resekcja mięszu nerki

Model nowotworu

Myszom C57B1/J wszczepiano komórki czerniaka B16 na tydzień przed wykonaniem zabiegu NSS. Tygodniowy czas rozwoju nowotworu *in situ*, został ustalony po przeprowadzeniu wcześniejszych doświadczeń przygotowawczych. Dłuższy czas hodowli skutkował rozprzestrzenieniem się nowotworu na tkanki i narządy sąsiadujące, także z wytworzeniem guzków satelitarnych (rycina 2). Komórki czerniaka B16 pochodziły z ustalonej linii komórkowej hodowanej *in vitro*.

Wszczepienie nowotworu

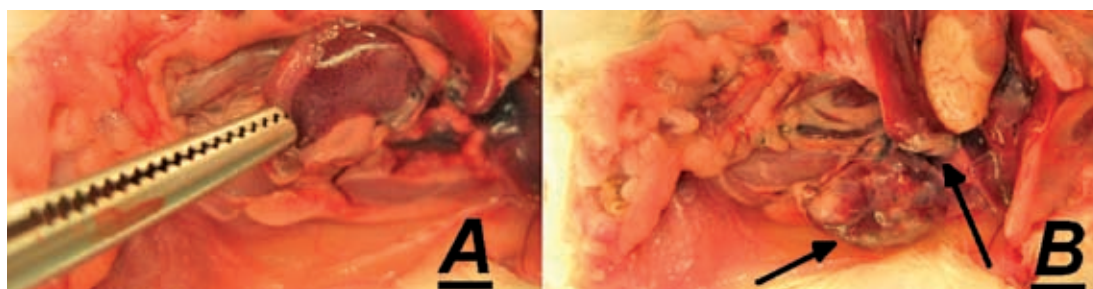
Komórki w charakterze zawiesiny w medium, zostały wszczone w obręb torebki włóknistej nerki le-

wej, w okolicy górnego bieguna i na bocznym obwodzie. Do doświadczenia wybrano lewą nerkę ze względu na łatwiejszy dostęp operacyjny, spowodowany lokalizacją anatomiczną. Dzięki temu lewą nerkę można łatwiej wyeksponować, co jest ważne przy zabiegach częściowej nefrektomii [15], także ze względu na mały rozmiar od 1 do maksymalnie 1,5 cm. Jako metodę dostępu zabiegowego wybrano cięcie pośrodkowe w linii kresy białej, od dolnego brzegu mostka do wysokości linii pośrodkowej jamy brzusznej. Następnie wypreparowano na tępo nerkę z otaczającej ją torebki tłuszczowej.

Komórki mysiego czerniaka B16 wszczepiano pod torebkę włóknistą nerki, za pomocą cienkiej igły aplikacyjnej, wykorzystywanej w strzykawkach insulinowych. Praktyczność i zasadność tej metody wszczepienia komórek potwierdzono na modelu mysim z zastosowaniem markera (rycina 3). Komórki mysiego czerniaka B16 w doświadczeniu podawano bez obecności markera (rycina 4).

Diagnostyka kontrolna modelu guza nerek

Po tygodniu od wszczepu, każdorazowo przed wykonaniem zabiegu NSS wykonywano USG, angiografię



Ryc. 2. A) Nerka z „prawidłowym” (biegunowym) rozrostem nowotworu. B) Nerka całkowicie obciążona nowotworem nie nadająca się do zabiegu NSS z wieloma guzkami satelitarnymi, widocznymi także na sąsiednich narządach (oznaczone czarnymi strzałkami)

Fig. 2. A) Kidney with “experimental – ideal”, proliferation of tumor B) Kidney with massive cancer proliferation and multiple satellite nodules, visible also in the neighboring organs (indicated by black arrows) – the use of NSS surgery in this case, is not possible



Ryc. 3. A) Nakłucie torebki włóknistej. B) Wprowadzanie markera. C) Obraz wszczonego pod torebkę markera

Fig. 3. A) Puncture of the kidney fibrous capsule. B) Marker injection and placing. C) Image of an control marker, implanted under the kidney fibrous capsule



Ryc. 4. Wszczepione pod torebkę włóknistą komórki mysiego czerniaka B16

Fig. 4. Murine B16 melanoma cells implanted under the kidney fibrous capsule

i flebografię dla potwierdzenia obecności nowotworu i jego położenia, a także potwierdzenia zachowania pracy nerki (rycina 5).

Resekcja nowotworu i zaopatrzenie rany badanymi materiałami

Po wykonanej szczegółowej diagnostyce, dokonano zabiegu resekcji guza, wykorzystując wcześniej omówioną metodę dojścia operacyjnego. Następnie zastosowano opatrunki obu typów (po trzy myszy dla każdego

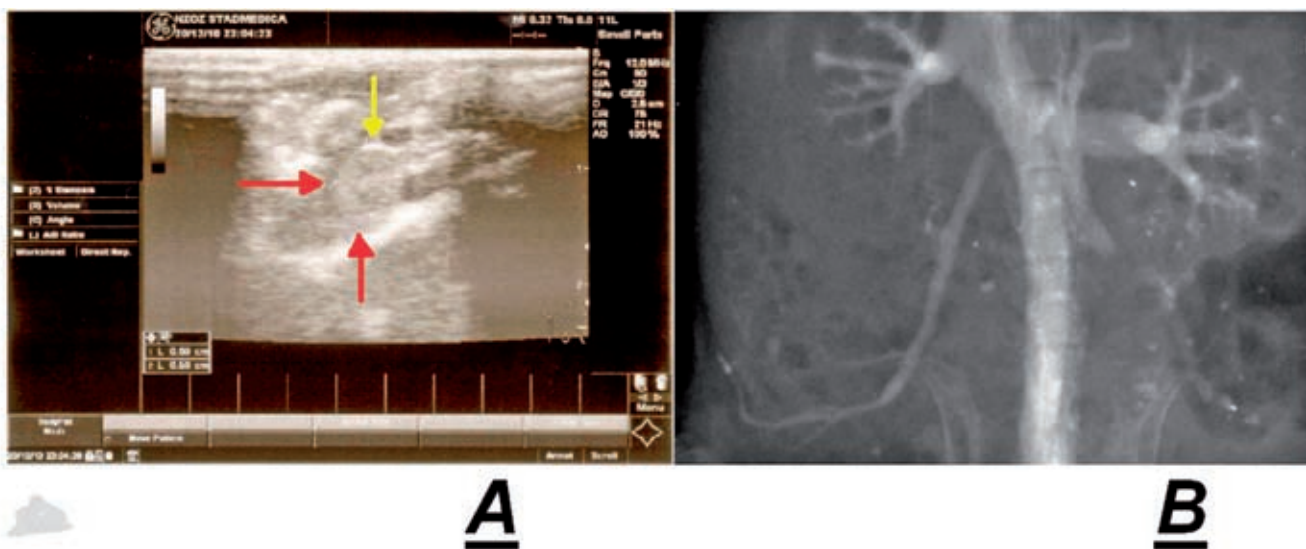
typu) (rycina 6). U 2 myszy ranę zaopatrzono standardowym opatrunkiem hemostatycznym (Tachosil). U 2 myszy oceniono krwawienie śródzabiegowe. Wszystkie opatrunki wszywano metodą pełnego obrotu za pomocą cienkiej nici wchłanialnej. Po 3 tygodniach zwierzęta uśpiono, celem sekcyjnego porównania działania hemostatycznego opatrunków. Zwierzęta poddane ocenie krwawienia, pozostawiono pod wpływem środków znieczulających do czasu zakończenia oceny.

Wyniki

W badanych grupach zwierząt (po 3 myszy dla każdego typu badanego biomateriału), wykazano hemostaticzne działanie zastosowanych opatrunków, zarówno w trakcie zabiegu, jak i po 3 tygodniach. Materiał I typu nadawał się najlepiej do zaopatrzenia rany, ze względu na swoją strukturę i poręczność przy wszywaniu. Na rycinie 6b, widać wszyty opatrunek I typu. Na rycinie 7a widać ten sam opatrunek, który już po 30 sekundach od wszycia wykazuje bardzo dobre właściwości hemostatyczne.

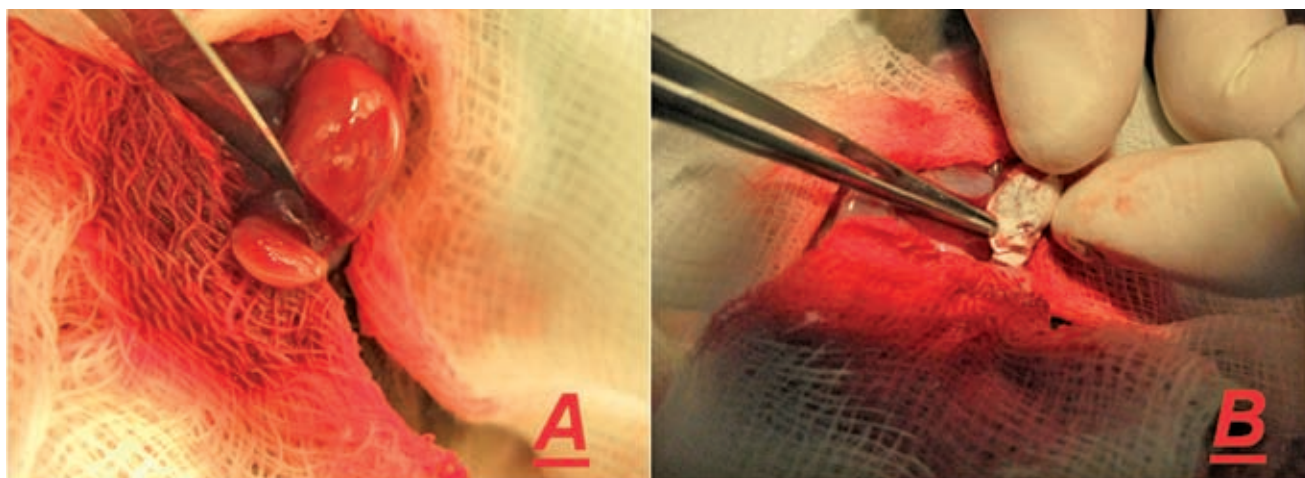
Na rycinie 7b, przedstawiono opatrunek hemostatyczny II typu, po wszyciu którego stwierdzono hemostazę po około 50 sekundach od zastosowania. Na modelu mysim w grupie oceny krwawienia wykazano, iż bez zaopatrzenia hemostatycznego zwierzę poddane heminefektomi umierało w znieczuleniu w przeciągu 1 godziny po zabiegu, co spowodowane było wstrząsem hipowolemicznym (rycina 8).

W grupie kontrolnej zaobserwowano także prawidłowe zaopatrzenie rany i spełnienie funkcji hemo-



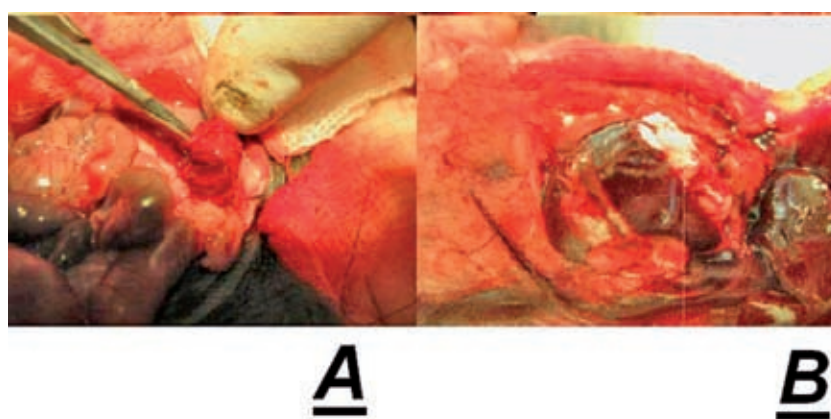
Ryc. 5. A) Strzałki wskazują obraz USG nerki, jaśniejsza strzałka dodatkowo wskazuje umiejscowionego w okolicy bieguna nerki guza nowotworowego. B) flebografia naczyń nerkowych

Fig. 5. A) Arrows indicate kidney ultrasound image, lighter arrow also indicates the pole of tumor located in the kidney pole area B) Renal vascular – plebography



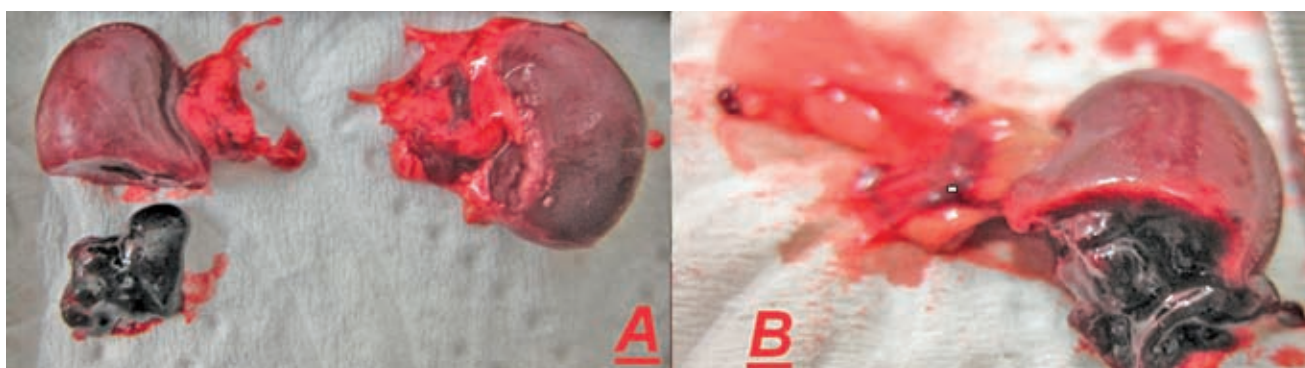
Ryc. 6. A) Resekcja nowotworu. B) założenie opatrunku hemostatycznego (Typ I)

Fig. 6. A) Tumor resection. B) Experimental haemostatic dressing assumption (Type I)



Ryc. 7. Opatrunki hemostatyczne po założeniu za pomocą szwów mocujących i sprawdzeniu działania hemostatycznego. A) opatrunek (Typ I), B) opatrunek (Typ II)

Fig. 7. Hemostatic Dressings after assumption and haemostatic action check. Assumption was made using surgical sutures. A) dressing (Type I), B) dressing (Type II)



Ryc. 8. A) Po lewej stronie: sekcyjny preparat nerki po resekcji guza, nie zabezpieczonej opatrunkiem hemostatycznym. Po prawej stronie: dla porównania preparat sekcyjny nerki nie poddanej zabiegowi NSS. B) Perspektywa boczna rzutu na sekcyjny preparat nerki poddany resekcji guza, bez zabezpieczenia opatrunkiem hemostatycznym

Fig. 8. A) Left: preparation, sectional kidney, after resection of the tumor, not secured with haemostatic dressing. Right: comparison – preparation, sectional kidney, not subjected to NSS surgery. B) Lateral perspective projection on a sectional preparation of kidney, subjected to resection of the tumor, without securing of haemostatic dressing

statycznej zastosowanego materiału po 30 sekundach. Podczas obserwacji sekcyjnej, stwierdzono także u 3 myszy wznowę nowotworu i przerzuty do innych tkanek narządów jamy brzusznej.

Omówienie

Materiały wszystkich trzech typów mogą być wykorzystane jako potencjalny nośnik (matryca) dla preparatów onkostatycznych, o określonej dawce i wchłanialności.

Koniecznym warunkiem do rozważenia możliwości wykonania częściowej resekcji nerki (NSS) jest odpowiednia ocena radiologiczna, najczęściej w oparciu o badanie ultrasonograficzne oraz za pomocą tomografii komputerowej. Do kryteriów oceny radiologicznej, kwalifikującej pacjenta do zabiegu oszczędzającego miąższ nerki, zalicza się potwierdzenie odpowiedniej wielkości guza, a także potwierdzenie stosunku guza do naczyń i samego miąższu. W zależności od wielkości guza i jego położenia, wyróżnia się także różne typy wykonania resekcji. Dla guzów położonych w okolicy biegunów nerki przewiduje się ich resekcję, przy guzach położonych na obwodzie stosuje się obszerną resekcję poprzeczną, dla guzów położonych bardziej centralnie w obrębie miąższu stosuje się enukleację i ekskawację. Rzadziej wykonywana jest, ale także możliwa, częściowa resekcja *ex vivo* z następową autotransplantacją.

Problematyczne są nowotwory w okolicy wnętrza nerki, których położenie jest z reguły argumentem przemawiającym za radykalnym wycięciem nerki. Do najczęstszych problemów w chirurgii oszczędzającej miąższ nerki zalicza się śródzabiegowe i pooperacyjne krwawienie, oraz możliwość pojawienia się wznowy nowotworu [16, 17, 18]. Jeśli chodzi o rozwiązanie problemu dotyczącego krwawienia, obecnie zarówno w trakcie wykonywania zabiegu, jak i po wykorzystaniu się opatrunków opracowanych tak, aby działały jak gąbki wspomagające krzepnięcie. Opatrunkami hemostatycznymi wypełnia się ranę powstałą po resekcji.

Do najczęściej stosowanych materiałów hemostatycznych zalicza się opatrunki, które zawierają klej fibrynowy, materiały kolagenowe, preparaty celulozowe lub żelatynę [19]. Materiały te podlegają ciągłej modyfikacji pod względem przydatności, szczególnie nastawionej na jak najszybsze tamowanie krwawienia śródzabiegowego. Jednak ciągle poszukuje się idealnych materiałów, mogących spełniać wiele ważnych warunków nie tylko w czasie zabiegu, ale także po jego wykonaniu. Najczęściej modyfikacje te dotyczą lepszej zdolności

hemostatycznej połączonej z łatwym zresorbowaniem materiału *in situ*, lub możliwością jego łatwego usunięcia, nieindukującego stanu zapalnego i łatwą asymilacją z tkankami otaczającymi dany narząd.

Drugim znaczącym problemem u pacjentów poddanych NSS są wznowy nowotworu w miejscu resekcji, stanowiące wyzwanie dla współczesnej chirurgii oszczędzającej miąższ nerki. Nieokreślony jest także wpływ dodatniego lub ujemnego marginesu w przeprowadzanych zabiegach NSS. W tej kwestii różni autorzy wykazują odmienne poglądy na temat stosunku wielkości marginesu do zmniejszenia możliwości wystąpienia wznowy miejscowej. Różnie wyglądają także opinie dotyczące możliwości rozwoju rozsiewu nowotworowego [20–25].

Ważnym czynnikiem w rozpatrywaniu i poszukiwaniu nowych możliwości terapii w leczeniu raka nerki, jest przytaczany argument podkreślający możliwość występowania wieloogniskowych guzów nerki. W leczeniu onkologicznym zwraca się uwagę na aktywność biologiczną między guzami satelitarnymi, a guzami pierwotnymi w występowaniu wznowy nowotworu [26]. Leczenie wznowień zazwyczaj skupia się na przeprowadzeniu resekcji radykalnej nerki lub wykonaniu ponownego zabiegu NSS [27, 28].

Istnieje ciągły problem z wdrożeniem i ustaleniem jednolitego sposobu prewencji wznowy nowotworowych, pomimo ciągłego rozwoju i ulepszania metod zabiegowych i samej procedury zabiegu NSS. Rozwiązaniem wydaje się być poszukiwanie możliwości zapobiegania wznowieniom nowotworu, poprzez miejscowe stosowanie środków onkostatycznych, poczynając od momentu samej interwencji chirurgicznej. Idealnym wydaje się być więc połączenie tutaj tych dwóch metod leczenia – stosowania opatrunków hemostatycznych z właściwościami chemioterapeutycznymi. Stosowanie matryc biologicznych jako nośników dla substancji leczniczych, staje się coraz częściej wykorzystywane zarówno w badaniach naukowych, jak i praktyce klinicznej [29–31].

Wnioski

Badane biomateriały spełniły swoje hemostatyczne działanie, w czasie nie odbiegającym od standardowo wykorzystywanego klinicznie opatrunku hemostatycznego, co może być potencjalnym czynnikiem wykorzystania ich w dalszych badaniach, celem określenia ich dalszej przydatności w prewencji wznowień nowotworu, po wykonaniu częściowej resekcji raka nerki za pomocą metody NSS.

Literatura

- [1] Wong-Ho Chow, Linda M., Dong & Susan S. Devesa: Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nature Reviews Urology* (2010), 7, 245–257.
- [2] Karami S., Schwartz K., Purdue M. P., Davis F. G., Ruterbusch J. J., Munuo S. S., Wacholder S., Graubard B. I., Colt J. S., Chow W. H.: Family history of cancer and renal cell cancer risk in Caucasians and African Americans. *Br. J. Cancer*. (2010), 102, 1676–1680.
- [3] González-López R., Bueno-Serrano G., Mayor-De Castro J., Vázquez-Escuderos J. J., Díez-Nicolás V., Marcén Letosa R., Pascual Santos J., Burgos Revilla F. J.: Clinical presentation of renal cell carcinoma in renal transplant. *Arch. Esp. Urol.* (2009), 62, 207–213.
- [4] Dobruch J., Borówka A., Szostek P., Chłosta P., Antoniewicz A.: Mało inwazyjne metody leczenia chirurgicznego guzów nerki – część I. *Urologia Polska* (2008), 61, 125–136.
- [5] Tenderenda M., Biernacki M., Masłowski Z., Godlewski J., Snarska J.: Wstępna ocena przydatności klinicznej techniki termoresekcji metodą Habiba do operacji guzów narządów miękkich. *Współczesna Onkologia* (2009), 13, 28–33.
- [6] Steinbach F., Stöckle M., Hohenfellner R.: Current controversies in nephron-sparing surgery for renal-cell carcinoma. *World J. Urol.* (1995), 13, 163–165.
- [7] Lindblad P.: Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand. J. Surg.* (2004), 93, 88–96.
- [8] Crispen P. L., Tabidian M. R., Allmer C., Lohse C. M., Breau R. H., Blute M. L., Cheville J. C., Leibovich B. C.: Unclassified renal cell carcinoma. impact on survival following nephrectomy. *Urology*. 76, (2010), 76, 580–586.
- [9] Pantuck A. J., Zisman A., Beldegrun A. S.: The changing natural history of renal cell carcinoma. *The Journal of Urology*. (2001), 166, 1611–1623.
- [10] Ljungberg B., Cowan N. C., Hanbury D. C., Hora M., Kuczyk M. A., Merseburger A. S., Patard J. J., Mulders P. F., Sinescu I. C.: European Association of Urology Guideline Group.; EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur. Urol.* (2010), 58, 398–406.
- [11] Xing Z. C., Chae W. P., Huh M. W., Park L. S., Park S.Y., Kwak G., Yoon K. B., Kang I.K.: In vitro anti-bacterial and cytotoxic properties of silver-containing poly(L-lactide-co-glycolide) nanofibrous scaffolds. *J. Nanosci. Nanotechnol.* (2011), 11, 61–65.
- [12] Jin H. J., Fridrikh S.V., Rutledge G. C., Kaplan D. L.: Electrospinning Bombyx mori silk with poly(ethylene oxide). *Biomacromolecules*. (2002), 3, 1233–1239.
- [13] Siemer S., Lahme S., Altziebler S., Machtens S., Strohmaier W., Wechsel H. W., Goebell P., Schmeller N., Oberneder R., Stolzenburg J. U., Becker H., Lüftenegger W., Tetens V., Van Poppel H.: Efficacy and safety of TachoSil as haemostatic treatment versus standard suturing in kidney tumour resection: a randomised prospective study. *Eur Urol.* (2007), 252, 1156–1163.
- [14] Drewa G., Schachtschabel D. O., Pałgan K., Grzanka A., Sujkowska R.: The influence of rutin on the weight, metastasis and melanin content of B16 melanotic melanoma in C57BL/6 mice. *Neoplasma*. (1998), 45, 266–271.
- [15] Hayward A. M., Lemke L. B.: The mouse in biomedical research: 2 wydanie pod redakcją: J. G. Foxa, S. W. Bartholda et al. *Wyd. Elsevier* (2007) Roz. 13. *Biomethodology and Surgical Techniques*, 468.
- [16] Kupilas A., Fryczkowski M.: Powikłania po operacjach organooszczędzających nerki. *Przegląd Urologiczny* (2007), 8, 45.
- [17] Poulakis V., Witzsch U., de Vries R., Moeckel M., Becht E.: Quality of life after surgery for localized renal cell carcinoma: comparison between radical nephrectomy and nephron-sparing surgery. *Urology*. 62, (2003), 814–820.
- [18] Castilla E. A., Liou L. S., Abrahams N.A., Fergany A., Rybicki L. A., Myles J., Novick A. C.: Prognostic importance of resection margin width after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. *Urology*. (2002), 60, 993–997.
- [19] Pupka A., Ruciński A., Pawłowski S., Barć P., Janczak D., Kałuża G., Szyber P.: Zastosowanie opatrunku z włókniny kolagenowej pokrytej klejem fibrynowym (Tachocomb) w hemostazie po zespoleniach naczyniowych w pachwinie. *Polim. Med.* (2004), 34, 2, 47–51.
- [20] Kupilas A., Fryczkowski M., Paradysz A.: Wpływ szerokości marginesu chirurgicznego na wybrane czynniki morfologiczne i kliniczne oraz na odległy wynik operacji organooszczędzających (NSS) u chorych z guzem nowotworowym nerki. *Urologia Polska* 59/Suplement 1, (2006).
- [21] Li Q. L., Cheng L., Guan H. W., Zhang Y., Wang F. P., Song X. S.: Safety and efficacy of mini-margin nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma 4-cm or less. *Urology*. (2008), 71, 924–927.
- [22] Minervini A., Serni S., Giubilei G., Lanzi F., Vittori G., Lapini A., Carini M.: Multiple ipsilateral renal tumors: retrospective analysis of surgical and oncological results of tumor enucleation vs radical nephrectomy. *Eur. J. Surg. Oncol.* (2009), 35, 521–526.
- [23] Rogowski W.: Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego dotyczące leczenia chorych na nerkowo-komórkowego raka nerki. *Przegląd Urologiczny* (2007), 8/6, 46.
- [24] Coffin G., Hupertan V., Taksin L., Vaessen C., Chartier-Kastler E., Bitker M. O., Roupret M.: Impact of elective versus imperative indications on oncologic outcomes after open nephron-sparing surgery for the treatment of sporadic renal cell carcinomas. *Ann Surg Oncol.* (2011), 18, 1151–1157.
- [25] Joniau S., Vander Eeckt K., Srirangam S. J., Van Poppel H.: Outcome of nephron-sparing surgery for T1b renal cell carcinoma. *BJU Int.* (2009), 103, 1344–1348.
- [26] Borkowski A.: Chirurgia organooszczędzająca raka nerki. *Współcz. Onkol.* (2004), 8/4, 201.

- [27] **Antonelli A., Tardanico R., Zani D., Perucchini L., Arrighi N., Zanutelli T., Cozzoli A., Cunico S. C., Simeone C.:** Second surgery for renal relapse after nephron sparing surgery: review of seven cases. *Arch. Ital. Urol. Androl.* (2009), 81, 218–222.
- [28] **Pomara G., Campo G., Francesca F.:** Intraoperative and postoperative complications of nephron sparing surgery: prevention and possible treatments. *Arch. Ital. Urol. Androl.* (2009), 81, 80–85.
- [29] **Łukasiewicz A., Drewa T., Skopińska-Wiśniewska J., Molski S.:** Abdominal wall reconstruction with collagen membrane in an animal model of abdominal hernia. A preliminary report. *Polim. Med.* (2008), 38, 31–34.
- [30] **Pluta J., Haznar D.:** Properties and active substance release kinetics from gelatin-alginate matrices.; *Polim. Med.* (2006), 36, 55–69.
- [31] **Slezak A., Kucharzewski M., Grzegorzczyn S., Slezak I. H.:** Study of transport properties of the polymeric membranous dressing with silver ions. *Polim. Med.* (2005), 35, 3–11.

Adres do korespondencji

Zakład Inżynierii Tkankowej
Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy
ul Karłowicza 24
85-092 Bydgoszcz
e-mail: maciej.s.nowacki@gmail.com