

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Bogomir D. Milojević

PREŽIVLJAVANJE PACIJENATA SA
MALIGNIM TUMOROM GORNJEG
UROTELIJUMA POSLE
NEFROURETEREKTOMIJE I FAKTORI
RIZIKA ZA NASTAJANJE MALIGNOG
TUMORA MOKRAĆNE BEŠIKE

doktorska disertacija

Beograd, 2012

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Bogomir D. Milojević

SURVIVAL OF PATIENTS WITH UPPER
URINARY TRACT UROTHELIAL
CARCINOMA AFTER
NEPHROURETERECTOMY AND RISK
FACTORS FOR BLADDER CANCER

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2012

Mentor: Prof. dr Milan Đokić, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Komentor: Prof. dr Sandra Šipetić-Grujičić, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Članovi komisije:

1. Prof. dr Drago Milutinović, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Prof. dr Dragica Milenković Petronić, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Milena Ilić, Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu

Datum odbrane:

Zahvalnost

Veoma sam zahvalan prof. dr Milanu Đokiću na izboru teme, usmeravanju, mudrim savetima i podršci tokom izrade doktorske disertacije.

Posebnu zahvalnost za nesebičnu pomoć, dobronamerne savete i podsticaj da ostvarim i više od planiranog u naučno-istaživačkom radu upućujem prof. Sandri Šipetić-Grujičić.

PREŽIVLJAVANJE PACIJENATA SA MALIGNIM TUMOROM GORNJEG UROTELIJUMA POSLE NEFROURETEREKTOMIJE I FAKTORI RIZIKA ZA NASTAJANJE MALIGNOG TUMORA MOKRAĆNE BEŠIKE

REZIME

Karcinomi gornjeg urotelijuma su retki, oni čine oko 5% urotelnih karcinoma. Tumori pielokaliksnog sistema su oko 2 puta češći od tumora uretera. U prognostičke faktore za tumore gornjeg urotelijuma navode se: patohistološki stadijum i gradus tumora, limfovaskularna invazija, starost pacijenta, tumorska nekroza, kao i molekularni markeri. Lokacija primarnog tumora (pijelon nasuprot uretera) predstavlja kontraverzni faktor rizika. Tumori mokraćne bešike se javljaju u 15-50% pacijenata koji su operisani zbog primarnog tumora gornjeg urotelijuma.

U ovoj studiji je ispitivan uticaj lokacije primarnog tumora gornjeg urotelijuma na pojavu recidiva bolesti i preživljavanje kod pacijenata lečenih radikalnom nefroureterektomijom. Analizirani su nezavisni faktori rizika za nastanak tumora mokraćne bešike kod operisanih pacijenata zbog primarnog tumora gornjeg urotelijuma, kao i preživljavanje pacijenata sa novonastalim malignim tumorom mokraćne bešike.

Sprovedena je kohortna retrospektivna studija u koju su uključeni operisani pacijenti zbog tumora gornjeg urotelijuma u Klinici za urologiju Kliničkog centra Srbije u period od 1999-2009. godine. Inicijalno lečenje kod svih pacijenata je bilo hirurško i podrazumevalo je radikalnu nefroureterektomiju i konzervirajuću operaciju tumora gornjeg urotelijuma. U studijsku kohortu, u kojoj je ispitivan uticaj lokacije primarnog tumora gornjeg urotelijuma na pojavu recidiva bolesti i preživljavanje, uključeni su samo pacijenti kojima je učinjena radikalna nefroureterektomija. Isključeni su pacijenti koji su prethodno podvrgnuti radikalnoj cistektomiji, preoperativnoj hemioterapiji i pacijenti koji su prethodno imali kontralateralni tumor gornjeg urotelijuma. Tako da je konačnu studijsku populaciju činilo

133 pacijenta. Podaci su dobijeni retrospektivnom analizom istorija bolesti pacijenata operisanih od tumora gornjeg urotelijuma u periodu od 1999-2009. Na osnovu lokacije dominantnog tumora učinjena je stratifikacija ispitanika sa tumorom gornjeg urotelijuma na ispitanike sa tumorom bubrežne karlice (pijelon) i sa tumorom uretera. Srednje vreme praćenja za ovu kohortu ispitanika je iznosilo 35 meseci. U nastavku analize iz studijske kohorte smo isključili pacijente sa prethodnom istorijom tumora mokraćne bešike, kao i pacijente koji su u trenutku operacije tumora gornjeg urotelijuma imali i tumor mokraćne bešike kako bismo identifikovali nezavisne faktore rizika za nastanak malignog tumora mokraćne bešike. Pored pacijenata kojima je učinjena radikalna nefroureterektomija u ovu studijsku kohortu smo uključili i pacijente kojima je učinjena konzervirajuća operacija tumora gornjeg urotelijuma. Studijsku grupu je činilo 92 pacijenta, period od 1999-2008. godine. Srednje vreme praćenja za ovu kohortu iznosilo je 39,5 meseci. Verovatnoća kumulativnog preživljavanja računata je Kaplan-Meier-ovim metodom. Log-Rank analiza je korišćena prilikom određivanja uticaja različitih varijabli na preživljavanje. Univarijantna i multivarijantna analiza (Koksov regresioni model) su korišćene kako bi se odredio uticaj primarne lokacije tumora na pojavu recidiva i kancer specifičnog preživljavanja nakon radikalne nefroureterektomije. U identifikaciji faktora povezanih sa nastankom tumora mokraćne bešike sprovedena je univarijantna i multivarijantna analiza (Logistički regresioni model). Za sve navedene testove definisan je nivo značajnosti od 95% ($P < 0,05$).

Kada je učinjeno poređenje tumora pijelona sa tumorima uretera nije nađena statistički značajna razlika u odnosu na sledeće karakteristike: starost, pol, metastaze u limfnim žlezdama i strana koju tumor zahvata. Pacijenti sa tumorima uretera su u značajno većem procentu imali pozitivnu istoriju ne-mišićno invazivnog tumora mokraćne bešike u poređenju sa tumorima pijelona (36% vs. 15%), ($P=0,006$). Pacijenti iz područja BEN (Balkanska endemska nefropatija) su u značajno većem procentu imali tumor pijelona u odnosu na tumor uretera (45,5% vs. 26,6%), ($P=0,036$). Zanimljivo je da su tumori pijelona bili značajno višeg patohistološkog stadijuma u poređenju sa tumorima uretera. Petogodišnje kancer specifično preživljavanje za studijsku kohortu od 133 pacijenta

iznosilo je 62%. Multivarijantnom analizom je dobijeno da su patohistološki stadijum primarnog tumora (HR, 8,04; 95% CI, 2,30-28,2; P=0,001) i prisustvo metastaza u limfnim čvorovima (HR, 4,73; 95% CI, 1,44-15,4; P=0,01) nezavisni prediktori povezani sa kancer specifičnim preživljavanjem. Nije bilo razlike u kancer specifičnom preživljavanju (P=0,476) kada su upoređeni pacijenti sa tumorom pijelona i pacijenti sa tumorom uretera. Multivarijantnom analizom je dokazano da su patohistološki stadijum tumora (HR, 2,46; 95% CI 1,04–5,84; P=0,04) i demografske karakteristike (HR, 2,86 iz regiona BEN vs. ne-BEN region 95% CI, 1,37–5,98; P=0,005) nezavisni faktori povezani sa nastankom recidiva bolesti. Lokacija primarnog tumora gornjeg urotelijuma nije povezana sa pojavom recidiva bolesti, što je dobijeno univarijantnom (HR, 1,29; 95% CI, 0,71-2,36; P=0,46) i multivarijantnom analizom (HR, 1,04; 95% CI, 0,52-2,07; P=0,90). U studijskoj kohorti od 92 pacijenta u kojoj smo analizirali nezavisne faktore rizika za nastanak tumora mokraćne bešike multivarijantnom analizom smo dobili da je multiplost tumora gornjeg urotelijuma nezavisni faktor rizika pojave tumora mokraćne bešike (RR=3,52; 95% CI=1,142-10,848; P=0,028). Srednje vreme pojave tumora mokraćne bešike nakon operacije primarnog tumora gornjeg urotelijuma je iznosilo 16,35 meseci. Preživljavanje pacijenata bez pojave tumora mokraćne bešike je značajno manje kod pacijenata sa multiplim primarnim tumorima gornjeg urotelijuma. Preživljavanje pacijenata bez pojave tumora mokraćne bešike nakon godinu dana iznosilo je 85,8%, nakon tri godine 80%, nakon pet godina 79,3% i nakon sedam godina 78,3%.

Lokacija primarnog tumora gornjeg urotelijuma ne utiče na kancer specifično preživljavanje kao i na preživljavanje bez pojave recidiva bolesti, kod pacijenata kojima je učinjena radikalna nefroureterektomija. Tumori pijelona i uretera imaju istu prognozu. Na taj način pacijenti sa tumorom pijelona bi trebalo da imaju isti tretman kao i pacijenti sa tumorom uretera. Tumori uretera se u značajno manjem procentu prezentuju kao tumori višeg patohistološkog stadijuma (pT3/pT4) u odnosu na tumore pijelona. Tumori pijelona ostaju duže vreme asimptomatski, dok se tumori uretera dijagnostikuju ranije zbog manifestnije simptomatologije bolesti, usled opstrukcije lumena. Iako je pozitivna istorija ne-invazivnog tumora mokraćne beške češća kod pacijenata sa tumorima uretera, ona ne

utiče na petogodišnje kancer specifično preživljavanje. Pošto je rizik javljanja tumora mokraćne bešike kod pacijenata sa multiplim primarnim tumorom gornjeg urotelijuma u prve dve godine nakon operacije visok, neophodne su česte kontrole sa cistoskopskim pregledom. Sprovođenjem učestalijih cistoskopskih pregleda u rizičnoj grupi pacijenata doprinelo bi ranoj detekciji promena u mokraćnoj bešici, a samim tim i boljem preživljavanju. Pojava tumora mokraćne bešike kod pacijenata operisanih zbog primarnog tumora gornjeg urotelijuma ne utiče na preživljavanje.

KLJUČNE REČI: tumor gornjeg urotelijuma, tumor mokraćne bešike, preživljavanje, prediktivni faktori, ureter, pijelon

NAUČNA OBLAST: Epidemiologija

UŽA NAUČNA OBLAST: Urologija

UDK broj:

SURVIVAL OF PATIENTS WITH UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA AFTER NEPHROURETERECTOMY AND RISK FACTORS FOR BLADDER CANCER

ABSTRACT

Upper urinary tract urothelial carcinomas (UTUC) are relatively rare, accounting for 5% of urothelial tumors. Tumors of the renal pelvis are about two times more common than ureteral tumors. Pathological stage, tumor grade, lymphovascular invasion, patient age, tumor necrosis, as well as molecular markers have been established as prognostic factors for UTUC. The location of the primary tumor (renal pelvis vs ureter), however, represents a controversial risk factor. Previous studies showed that 15–50% of patients operated for UTUC have subsequent cancer development in the bladder.

The present study assessed the impact of tumor location on the disease recurrence and survival of patients who were surgically treated for UTUC with nephroureterectomy. We also attempted to identify independent risk factors for the development of bladder cancer after surgical management of UTUC and to determine whether the development of bladder cancer affects the survival of patients.

We performed a retrospective cohort study, which involved patients who underwent surgery for UTUC in the Department of Urology, Clinical Center of Serbia in the period 1999-2009. Initial treatment for all patients was surgical and involved radical nephroureterectomy and conservative surgery for urinary tract tumors. In a study cohort of 133 patients were included only patients who underwent radical nephroureterectomy. Patients who had previously undergone radical cystectomy, preoperative chemotherapy or previous contralateral UTUC were excluded. Hospital medical records from these 133 patients were reviewed retrospectively to assess the significance of tumor location on disease recurrence and survival. Tumor location was categorized as renal pelvis or ureter based on the

location of the dominant tumor. The median follow-up after surgery was 35 months. Further analysis of the study cohort we excluded patients with a previous history of bladder cancer and patients with concomitant bladder cancer in order to identify independent risk factors for the development of malignant tumors of the bladder. In addition to patients who underwent radical nephroureterectomy in this cohort study we included patients who underwent conserving surgery for UTUC. The study group comprised 92 patients, the period from 1999-2008. Mean follow up of this cohort accounted for 39,5 months. Recurrence-free probabilities and cancer-specific survival were estimated using the Kaplan-Meier method, and the log-rank test was used for the statistical differences. Univariate and multivariable Cox proportional hazards regression models were used to evaluate the association between tumor location and any recurrence, bladder-only recurrence and non-bladder recurrence, as well as cancer specific mortality after nephroureterectomy. To identify the factors associated with the development of subsequent bladder cancer after surgical management of UTUC, univariate and multivariate analyses using the logistic regression model were performed. In all tests, $P < 0,05$ (two-sided) was considered statistically significant.

When comparing renal pelvis tumors and ureteral tumors, there were no differences in age, sex distribution, nodal status (pN + vs pN0/pNx) or tumor side. Patients with ureteral tumours had a greater probability of having a history of carcinomas not invading bladder muscle (36% vs 15%), which was statistically significant ($P = 0,006$). Renal pelvis tumors were present in 45,5% of patients from BEN (Balkan endemic nephropathy) areas, whereas ureteral tumors were present in only 26,6% of patients from BEN areas, which was also statistically significant ($P = 0,036$). Interestingly, for pT classification, renal pelvis tumors had a more advanced presentation than ureteral disease. Five-year cancer-specific survival for the study cohort of 133 patients was 62%. Using multivariate analysis, pT classification (HR, 8,04; 95% CI, 2,30-28,2; $P = 0,001$) and lymph node status (HR, 4,73, 95% CI, 1,44-15,4; $P = 0,01$) were the only independent predictors associated with worse cancer-specific survival. There was no difference in cancer-specific survival between renal pelvis and ureteral tumors ($P = 0,476$). Using multivariate analysis, only pT classification (HR, 2,46;

95% CI 1,04-5,84; P = 0,04) and demographic characteristics (HR, 2,86 for areas of BEN vs non-BEN areas 95% CI, 1,37-5,98; P = 0,005) were associated with disease recurrence. Tumor location was not associated with disease recurrence in any of the analyses. In the study cohort of 92 patients in which we analyzed the independent risk factors for bladder cancer, multivariate analysis proved that the tumor multifocality was the only independent predictor associated with the development of subsequent bladder cancer (P = 0,028; 95% CI = 1,142–10,848) with a risk ratio (RR) of 3,52. Average time of occurrence of bladder tumor after surgery of UTUC was 16,35 months. The intravesical recurrence-free survival in patients with tumors extending to multiple sites was significantly lower compared with those with tumors located at a single site. Intravesical recurrence-free survival rates for these 92 patients at 1, 3, 5, and 7 years were 85,8; 80; 79,3, and 78,3%, respectively.

Tumor location is unable to predict outcomes in a single-centre series of consecutive patients who were treated with nephroureterectomy for UTUC. Pelvis and ureteral tumors are the same disease in terms of prognosis. Thus, patients with renal pelvis UUT-TCC should not be given different consideration for adjuvant therapy compared to those with ureteral UTUC. Renal pelvis tumors presented at a more advanced tumor stage than ureteral disease when considering locally advanced (T3/T4) cancers. Tumors of the renal pelvis remain asymptomatic for a long time, until the ureter tumors diagnosed earlier, due to obstruction of the lumen. Although a positive history of bladder cancer, more common in patients with ureteral tumors, it does not affect the five-year cancer specific survival. Because the risk for the occurrence of bladder cancer in patients with multiple primary tumors of the UTUC is increased in the first 2 years after the operation, frequent follow-up including cystoscopy is required, for the purpose of the early detection of tumors. The occurrence of a bladder tumor after the surgical extirpation of the primary tumor does not have an impact on the survival of the patients.

KEYWORDS: upper urinary tract urothelial carcinoma, bladder cancer, survival, predictive factors, ureter, renal pelvis

Academic Expertise: Epidemiology

Field of Academic Expertise: Urology

UDK:

SADRŽAJ

I UVOD	1
1-1. Tumori gornjeg urotelijuma: incidencija i faktori rizika	1
1-2. Nefropatija izazvana aristolohičnom kiselinom i tumori gornjeg urotelijuma	4
1-3. Prognostički faktori za tumore gornjeg urotelijuma	8
1-4. Povezanost tumora mokraćne bešike sa tumorima gornjeg urotelijuma	13
1-5. Klasifikacija tumora gornjeg urotelijuma	15
1-6. Dijagnostika tumora gornjeg urotelijuma	17
1-7. Lečenje tumora gornjeg urotelijuma	20
1-7.1 Hirurško lečenje tumora gornjeg urotelijuma	20
1-7.2 Otvorena i laparoscopska radikalna nefroureterektomija	20
1-7.3 Postupak sa distalnog delom uretera i orificijuma	21
1-7.4 Disekcija limfnih čvorova u okviru radikalne nefroureterektomije	23
1-7.5 Konzervirajuća operacija tumora gornjeg urotelijuma	24
1-8. Lečenje uznapredovale bolesti	27
1-8.1 Neoadjuvantna i adjuvantna hemioterapija	27
1-9. Praćenje pacijenata nakon operacije tumora gornjeg urotelijuma	29
II RADNE HIPOTEZE	31
III CILJEVI	32
IV PACIJENTI I METODE	33
4-1. Tip studije	33
4-2. Mesto i period istraživanja	33
4-3. Selekcija ispitanika i instrumenti merenja	33
4-4. Statistička analiza	35

V REZULTATI	36
5-1. Prognostički značaj lokacije primarnog tumora gornjeg urotelijuma	36
5-2. Kancer-specifično i ukupno preživljavanje kod pacijenata lečenih nefroureterektomijom	46
5-3. Identifikacija faktora rizika za nastanak tumora mokraćne bešike	53
VI DISKUSIJA	63
6-1. Uticaj lokacije primarnog tumora gornjeg urotelijuma na pojavu recidiva bolesti i preživljavanje kod pacijenata lečenih nefroureterektomijom	63
6-2. Tumori mokraćne bešike nakon operativnog lečenja tumora gornjeg urotelijuma	68
VII ZAKLJUČCI	73
VIII LITERATURA	75

I UVOD

1-1. Tumori gornjeg urotelijuma: incidencija i faktori rizika

Tumori gornjeg urotelijuma su retki, oni čine oko 5% urotelnih karcinoma dok je 95% lokalizovano u mokraćnoj bešici [1]. Procenjena godišnja učestalost tumora gornjeg urinarnog trakta u zapadnim zemljama je oko 1-2 nova slučaja na 100.000 stanovnika [1]. Najveća incidencija tumora gornjeg urotelijuma je zabeležena kod osoba starosne dobi od 70-80 godina [1, 2]. Kod pacijenata lečenih u Klinici za urologiju u Beogradu, Petković 1976. godine nalazi najveću incidenciju tumora u šestoj deceniji života [3], dok Đokić registruje da je incidencija najveća u sedmoj deceniji života [4]. Tumori pielokaliksnog sistema su oko 2 puta češći od tumora uretera [2]. Bilateralnost urotelnih karcinoma gornjeg urotelijuma iznosi od 2% do 8% [2]. U našem području bilateralnost je prisutna u 9% tumora gornjeg urotelijuma [3, 4]. Analizom distribucije oboljevanja prema polu za region endemske nefropatije i van regiona endemske nefropatije, Đokić nalazi da je učestalost pojave tumora podjednaka kod oba pola, ako se posmatraju zajedno oba regiona. U regionu endemske nefropatije češće oboljevaju žene (1,7:1), a u drugim regionima muškarci [5]. Nikolić navodi da je ukupna distribucija među polovima podjednaka i da je u funkciji godina starosti [6].

Incidencija tumora gornjeg urotelijuma je znatno veća u Balkanskim zemljama, posebno u regionima Balkanske endemske nefropatije (BEN) [3]. Na Klinici za urologiju u Beogradu do 1943. godine dijagnostikovana su tri tumora pijelona i dva tumora uretera. Posle 1953. godine Petković je uočio nagli porast broja bolesnika sa tumorima gornjeg urotelijuma, lečenih u Klinici za urologiju u Beogradu, tako da 1969. godine broj dostiže 206 tumora pijelona i 105 tumora uretera [3], a 1981. godine 386 tumora pijelona i 234 tumora uretera [5]. U ranije objavljenim studijama, oko 2/3 pacijenata sa tumorom gornjeg urotelijuma u

Srbiji bili su iz regiona BEN [4]. Međutim, u poslednjoj deceniji beleži se pad incidencije tumora gornjeg urotelijuma u regionima BEN [7].

Tumori pijelona, čašica i uretera su najčešće epitelnog porekla i obuhvaćeni su nazivom tumori gornjeg urotelijuma. Oni mogu biti i mezenhimnog porekla, međutim, najveći klinički značaj imaju karcinomi gornjeg urotelijuma. Karcinomi gornjeg urotelijuma histološki se dele na transicocelularne karcinome, planocelularne karcinome, adenokarcinome, nediferencirane i anaplastične karcinome.

Glavni faktori životne sredine koji utiču na razvoj urotelnih karcinoma gornjeg urinarnog trakta su slični onim faktorima koji su povezani sa razvojem tumora mokraćne bešike i to su duvan i izloženosti na radnom mestu. Ostali faktori životne sredine koji su u posebnoj vezi sa nastankom tumora gornjeg urinarnog trakta su fenacetin i nefropatija izazvana aristolohičnom kiselinom. Izloženost duvanskom dimu povećava relativni rizik za nastanak tumora gornjeg urotelijuma sa 2,5 na 7 [8]. Tumori gornjeg urotelijuma su povezani sa profesionalnom izloženošću aromatičnim aminima, koji su odgovorni i za kancerogenost izvesnih hemikalija uključujući benzidin i beta-naftalen. Unakrsni odnos za nastanak tumora gornjeg urotelijuma u odnosu na izloženost aromatičnim aminima iznosi 8,3 [8, 9]. U većini industrijskih zemalja je zabranjena upotreba ove dve hemikalije od 1960. godine. Da bi se razvio tumor gornjeg urotelijuma potreban je period izloženosti navedenim kancerogenima od oko 7 godina, dok latentni period iznosi 20 godina. Tumori gornjeg urotelijuma nastali kao posledica dugotrajne upotrebe analgetika fenacetina su skoro nestali, obzirom da je navedeni analgetik zabranjen sedamdesetih godina prošlog veka [8].

Visoka incidencija tumora gornjeg urotelijuma je opisana u Tajvanu, posebno u populaciji na jugo-zapadnoj obali ovog ostrva, i čine 20-25% urotelnih tumora u regionu [10]. Povezanost tumora gornjeg urotelijuma sa ekspozicijom arsenom, u ovoj populaciji, još uvek nije rasvetljena [11].

Razlike u imunološkom odgovoru na kancerogene mogu dovesti do pojačane osetljivosti pojedinca na razvoj tumora gornjeg urotelijuma. Specifični genetski polimorfizam takođe povećava rizik za nastanak karcinoma i utiče na progresiju bolesti. Do sada je opisan samo

jedan vid genetskog polimorfizma koji dovodi do nastanka tumora gornjeg urotelijuma. Oblik alela SULT1A1*2 koji utiče na smanjenje aktivnosti sulfotransferaze, povećava rizik za nastanak tumora gornjeg urotelijuma [12]. Epidermoidni karcinom gornjeg urotelijuma je povezan sa hroničnom inflamacijom i infekcijom nastalom u vezi sa kalkulozom gornjeg urotelijuma [13, 14].

1-2. Nefropatija izazvana aristolohičnom kiselinom i tumori gornjeg urotelijuma

Hronična tubulointersticijska nefropatija povezana sa urotelnim karcinomom je opisana u vidu tri klinička entiteta: analgetička nefropatija, nefropatija izazvana kineskim biljem (CHN) i balkanska endemska nefropatija (BEN). Klinička slika i patološke promene uočene u različitim stadijumima CHN i BEN su neverovatno slične, izuzev brzine progresije ka terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji. Uočene su izrazito visoke stope javljanja CHN u ženskoj populaciji dok je za BEN karakteristično porodično javljanje [3, 15].

U Belgiji su 1991. godine nefrolozi uočili relativno učestalo javljanje bubrežne insuficijencije kod relativno mladih žena. One su odlazile u privatne klinike, u kojima im je ordinirana mešavina različitih lekova i ekstrakata kineskog bilja među kojima je bila *Aristolochia fangchi*, u cilju smanjenja telesne težine [15]. Ispostavilo se da ova biljka, koja sadrži aristolohičnu kiselinu (AA), može dovesti do bubrežnog oštećenja, atipije urotakta i karcinoma.

Nekoliko godina kasnije izveštaji iz Tajvana i Kine su potvrdili da je visoka prevalencija hronične tubulointersticijske bolesti i terminalne bubrežne insuficijencije povezana sa uzimanjem biljaka koje sadrže aristolohičnu kiselinu [16].

Eksperimentalne studije na zečevima, pacovima i miševima su potvrdile nefrotoksični i kancerogeni efekat aristolohične kiseline [17, 18]. Karcinogeni i mutageni efekti su nastali usled vezivanja metabolita AA za DNK dovodeći do genotoksičnih efekata [19]. Metabolit aristoholične kiseline (d-aristolaktam) uzrokuje specifičnu mutaciju gena p53 na kodonu 139. Ova mutacija je veoma retka kod osoba koje nisu izložene ovoj supstanci i predominantna je kod pacijenata sa nefropatijom i kod pacijenata sa tumorom gornjeg urotelijuma [19].

Cosyns sa saradnicima je ukazao na vezu između karcinoma gornjeg urinarnog trakta i prekomerne ekspresije tumor supresornog gena p53 [20]. Skoro svi pacijenti sa CHN su imali mutaciju p53. Slične podatke daje Nortier sa saradnicima [21]. Dokazano je postojanje metabolita AA vezanog za DNK kod pacijenata koji su bili izloženi aristolohičnoj kiselini, takođe je utvrđeno da je rizik nastanka urotelijalnog karcinoma direktno povezan sa kumulativnim unosom *Aristolochia fangchi*. Početkom 2001. godine se prvi put javila ideja da se naziv CHN zameni nazivom nefropatija izazvana aristolohičnom kiselinom [22].

Balkanska endemska nefropatija je u Srbiji prvi put uočena i opisana u selu Šopić kraj Lazarevca 1951. godine [3]. Definisana je kao hronična, porodična, tubulointersticijska bolest bubrega koja se javlja u ograničenim područjima Balkanskog poluostrva. Bolest se javlja kod osoba starijih od 18 godina, među članovima iste porodice koji žive u selima uz reku Dunav [3]. BEN ima istu lokalizaciju i povezanost sa tumorima urotakta kao što je to slučaj kod pacijenata sa CHN [23].

Prema ispitivanjima Petkovića učestalost tumora gornjeg urotelijuma bila je oko 100 puta veća u endemskim oblastima u poređenju sa neendemskim [3]. Kliničke studije iz tog vremena ukazivale su na demografske, kliničke i patohistološke razlike u karakteristikama tumora gornjeg urotelijuma između pacijenata iz endemskih oblasti i onih iz neendemskih područja [24]. Pacijenti iz endemskog regiona, u poređenju sa onima iz drugih regiona, su češće imali anemiju i bubrežnu isuficijenciju u vreme dijagnoze, u proseku su bili mlađi, a njihovi tumori su češće bili bilateralni i multipli [4].

Još 1969. godine Ivić i saradnici su pretpostavili da uzrok BEN može biti upotreba brašna koje u sebi sadrži semenke biljke *Aristolochia clematitis* [25]. Zapazili su da seme ove nekultivisane biljke često dolazi u kontakt sa žitaricama tokom procesa žetve. Davali su seme *Aristolochia* životinjama uzrokujući oštećenje bubrega, tako da su pretpostavili da kod ljudi nastaje sličan proces usled uzimanja hleba kontaminiranog semenom iste biljke. Njihovi podaci su bili negirani u to vreme.

Grollman i saradnici su izolovali metabolit AA koji je bio vezan za DNK iz tkiva tumora gornjeg urotelijuma kod pacijenata sa BEN. Kod njih je postojala trasverzija na p53 tumor supresorskom genu (A: T → T: A), i na taj način je još jednom pokazano da je aristolohična kiselina etiološki faktor koji dovodi do nastanka maligniteta kod osoba iz BEN regiona [26]. Sve osobe obolele od karcinomom urotelijuma iz područja BEN-a su imale specifičnu mutaciju identično mutaciji izazvanoj AA na eksperimentalnim životinjama [27].

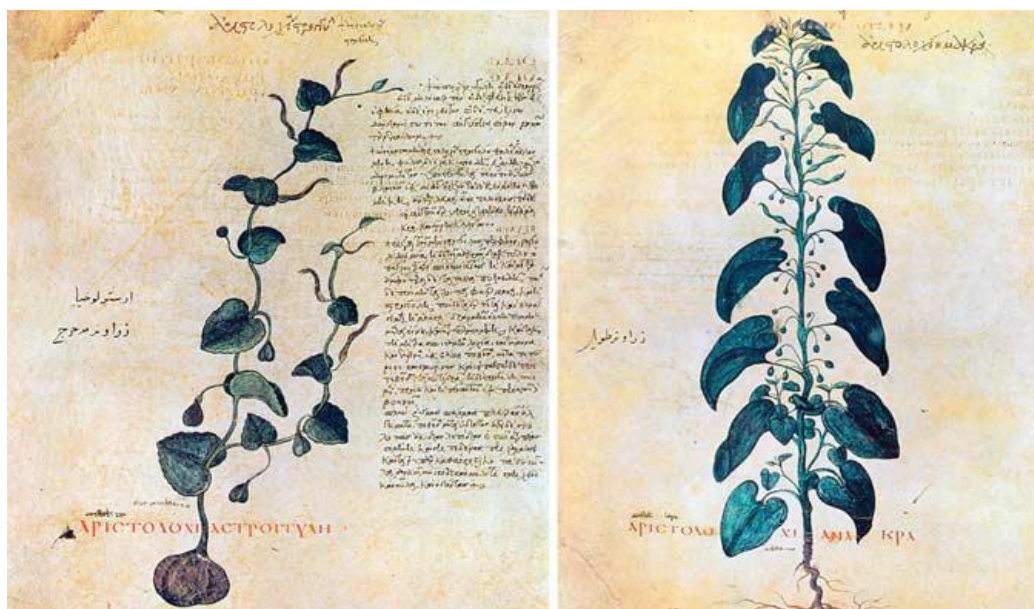
Jelaković i saradnici [28] su proširili prethodne opservacije [26], dajući nove informacije o molekularno-epidemiološkim činiocima nastanka urotelijalnog karcinoma nakon izlaganja AA iz kontaminiranog brašna u endemskim područjima. Aristolaktam DNK metabolit je bio prisutan u 70% slučajeva u endemskoj kohorti dok je u 94% slučajeva bila prisutna mutacija na p53 (A: T → T: A). Kod pacijenata koji su imali tumor gornjeg urotelijuma a koji nisu bili iz endemskog područja nije bila prisutna ni mutacija p53 ni aristolaktam DNK metabolit.

U osnovi nastanka CHN i BEN je izloženost aristolohičnoj kiselini, toksičnoj supstanci, koja se nalazi u svim vrstama roda *Aristolochia*. Sporija progresija bolesti kod pacijenata sa BEN verovatno je posledica izloženosti manjim količinama AA, uzimanjem kontaminiranog hleba, za razliku od rapidno progredijentne forme kod pacijenata koji su uzimali biljne mešavine koje sadrže veću koncentraciju AA. Veća prevalencija kod žena obolelih od CHN je verovatno povezana sa činjenicom da mlađe žene češće odlaze u klinike za mršavljenje u kojima se ordiniraju ti biljni preparati [29].

Nacionalni Toksikološki program je uveo aristolohičnu kiselinu na listu kancerogena. Postoji dovoljan broj naučnih dokaza koji ukazuju da izloženost aristolohičnoj kiselini dovodi do urotelijalnog karcinoma. Okidač za nastanak karcinoma je vezivanje reaktivnog metabolite AA za adenin DNK što dovodi do mutacije tipa transverzije [30].

Biljke iz roda *Aristolochia* se koriste više od 2500 godina u kineskoj, egipatskoj, grčkoj, evropskoj medicini o čemu svedoče brojni pisani dokumenti (Slika 1). Tek pred kraj osamnaestog veka je prvi put uočena i opisana nefrotoksičnost usled izloženosti biljkama

iz roda *Aristolochia* [31]. Skorašnja saznanja ukazuju da nekadašnja magična biljka sadrži nefrotoksične supstance koje su odgovorne za nastanak urotelijalnog karcinoma.



Slika 1. Crtež biljke iz roda *Aristolochia* iz stare farmakologije “De Materia Medica” koju je napisao grčki vojni doktor Dioscorides Pedanius. Kopija ove knjige se nalazi u Beču, u Nacionalnoj biblioteci Austrije.

Trebalo bi da se napravi konsenzus po pitanju CHN i BEN. Odlična toksiko-epidemiološka ispitivanja, korišćenje sofisticiranih biohemijskih metoda i razmena internacionalnih informacija su dokazali da oba klinička entiteta imaju istu etiologiju tj. izloženost AA, zbog čega bi naziv nefropatija izazvana aristolohičnom kiselinom mogao da se odnosi i na CHN i na BEN. Nefropatija izazvana AA je često nedijagnostikovana ili podcenjena hronična bubrežna insuficijencija povezana sa visokim rizikom od nastanka urotelijalnog karcinoma.

1-3. Prognostički faktori za tumore gornjeg urotelijuma

U većini studija uočava se da su prognostički faktori za tumore gornjeg urotelijuma: patohistološki stadijum i gradus tumora, limfovaskularna invazija, starost pacijenta, prateći karcinom in situ (CIS), makroskopski aspekt tumora, tumorska nekroza kao i molekularni markeri [2, 32-35].

Uticaj lokacije tumora (pijelon u poređenju sa ureterom) na prognozu bolesti kod pacijenata sa tumorom gornjeg urotelijuma je još uvek predmet razmatranja. Trenutno dostupne retrospektivne studije ne dozvoljavaju donošenje zaključka u pogledu prognostičkog značaja lokacije tumora gornjeg urotelijuma. Postoji potreba za prospektivnim multicentričnim studijama koje bi ocenile razliku u preživljavanju pacijenta sa tumorom uretera i tumorom pijelona.

Patohistološki stadijum tumora gornjeg urotelijuma je jedan od najznačajnijih prediktora preživljavanja [2, 36]. Tumori gornjeg urotelijuma se šire direktnom invazijom, preko mukoze, putem krvi ili limfnog sistema. Ukoliko je tumor u podmaklom stadijumu raste metastatski potencijal, a samim tim se pogoršava i prognoza bolesti [36-39]. Pacijenti sa tumorskim stadijumom pTa/pT1 obično imaju petogodišnje kancer specifično preživljavanje veće od 90% dok pacijenti sa tumorskim stadijumom pT3 i pT4 imaju petogodišnje kancer specifično preživljavanje od 30-50% odnosno 10-20% [36-38]. Kada je u pitanju patohistološki gradus tumora mišljenja su podeljena. Pojedine studije su dokazale da je gradus (G) tumora prognostički faktor [40, 41], dok drugi istraživači nisu dokazali povezanost [38]. Ova diskrepanca se može objasniti sličnošću između patohistološkog G1 i G2 tumora kao i greškama merenja (unutar-ispitivačka i među-ispitivačka varijabilnost). Novije studije, koje su koristile klasifikaciju tumora gornjeg urotelijuma iz 2004. pokazale su da je patohistološki gradus tumora značajan nezavisni prediktor [36, 42].

Limfatici predstavljaju primarni put metastatskog širenja bolesti, pa je limfovaskularna invazija (LVI) značajan prognostički faktor kod brojnih maligniteta uključujući i tumore gornjeg urotelijuma [43, 44]. Dve multicentrične studije su pokazale da je LVI nezavisni prognostički faktor za tumore gornjeg urotelijuma [34, 39]. LVI je povezana sa pojedinim karakteristikama biološki agresivnog tumora gornjeg urotelijuma kao što su: uznapredovali patohistološki stadijum, visok gradus, metastaze u limfnim čvorovima, sesilni tumor, nekroza tumora i konkomitantni karcinom in situ (CIS) [34, 39]. Limfovaskularna invazija predstavlja nezavisni prediktor pojave recidiva bolesti i kancer specifičnog preživljavanja. Kod pacijenata sa metastazama u limfnim čvorovima stopa petogodišnjeg preživljavanja iznosi 30% [38, 45-47]. Potrebno je razmotriti uključivanje LVI u TNM sistem klasifikacije za tumore gornjeg urotelijuma, kao što je učinjeno u slučaju tumora testisa i jetre. Da bi se ovakva modifikacija napravila neophodna je jedna limitacija vezana za varijabilitet između nalaza patologa vezanog za prisustvo LVI kod tumora gornjeg urotelijuma. Primena imunohistochemije u identifikaciji limfatika je i dalje kontraverzna i nije praktična za svakodnevnu upotrebu.

Dokazano je da starije osobe kod kojih je učinjena radikalna nefroureterektomija imaju lošije preživljavanje u poređenju sa osobama mlađe starosne dobi [48]. Multicentrična studija novijeg datuma, koja je obuhvatila 1169 pacijenata lečenih radikalnom nefroureterektomijom, je dokazala da su godine starosti nezavisni prediktor pojave recidiva bolesti, kancer specifičnog preživljavanja i svih uzroka mortaliteta [49]. Pacijenti stariji od 70 godina su imali povećan rizik od recidiva bolesti, a pacijenti stariji od 60 godina povećan rizik od kancer specifičnog preživljavanja i svih uzroka mortaliteta. Ovo se može objasniti promenama u biološkom potencijalu tumora, smanjenim odbrambenim mehanizmima i razlikama u nezi pacijenta [48]. Bez obzira na ove podatke znatan broj starih osoba se može izlečiti radikalnom nefroureterektomijom, što nam govori da odmakla starost ne treba da bude ekskluzioni kriterijum za agresivni tretman potencijalno kurabilnog tumora gornjeg urotelijuma [48].

Prognostička uloga gojaznosti je demonstrirana u nekoliko maligniteta, kao što su karcinom mokraćne bešike, kolorektalni karcinom, karcinom bubrega i karcinom prostate.

Nedavno je u multicentričnoj studiji ispitivana povezanost indeksa telesne mase (BMI) i ishoda bolesti kod pacijenata sa tumorom gornjeg urotelijuma [50]. Studijom je dokazano da gojazni pacijenti (gojaznost definisana kao $BMI \geq 30$) imaju niže ukupno i kancer specifično preživljavanje, dok je verovatnoća pojave recidiva bolesti veća. Višak masnog tkiva utiče na povećanje nivoa ILGF 1 (insulin-like growth factor-1) koji je strogo povezan sa ćelijskom proliferacijom i apoptozom. S obzirom da je ovo prvi dokaz pomenute korelacije, dalja istraživanja su potrebna kako bi se utvrdio prognostički značaj gojaznosti kod pacijenta sa tumorom gornjeg urotelijuma.

Povezanost hidronefroze dijagnostikovane preoperativno, patohistološkog stadijuma bolesti i kancer-specifičnog preživljavanja kod pacijenata sa tumorom gornjeg urotelijuma je ispitivana u nekoliko studija. Cho i saradnici [51] su pokazali da je stepen hidronefroze povezan sa višim stadijumom bolesti i lošijim preživljavanjem kod pacijenata sa tumorom uretera. Međutim, Brien i saradnici su isto potvrdili i za tumore pijelona, sugerišući da patogeneza hidronefroze kod pacijenata sa tumorom gornjeg urotelijuma ne mora biti samo opstrukcija [52]. Nedavno su Ng i saradnici pokazali da je preoperativna hidronefroza nezavisno povezana sa pojavom recidiva bolesti i lošijim kancer specifičnim preživljavanjem [53]. Prisustvo hidronefroze preoperativno predstavlja značajan prediktivni faktor kod pacijenata sa tumorom gornjeg urotelijuma.

Citološka lezija urotelijuma i bazalne membrane visokog invazivnog potencijala predstavlja karcinom in situ (CIS) [54]. CIS mokraćne bešike je povezan sa povećanim rizikom od nastanka recidiva i progresije bolesti [55]. CIS gornjeg urotelijuma je nezavisan prediktor pojave recidiva tumora u mokraćnoj bešici [56]. Takođe, prisustvo konkomitantnog CIS kod pacijenata sa lokalizovanim tumorom gornjeg urotelijuma je povezano sa lošim ishodom i značajno povećava rizik od pojave recidiva i kancer specifičnog preživljavanja [57]. Značaj CIS kod tumora gornjeg urotelijuma i dalje ostaje nerazjašnjen.

Prisustvo dva ili više tumora na bilo kojoj lokaciji u gornjem urinarnom traktu definiše se kao multifokalni tumor gornjeg urotelijuma. Patohistološki multifokalni tumori su prisutni

u više od 30% tumora gornjeg urotelijuma [58]. Keeley i saradnici su prvi pokazali da multifokalni tumori imaju negativni uticaj na preživljavanje pacijenata bez pojave recidiva bolesti [59]. Studije Navara i saradnika su potvrdile prognostički značaj multifokalnih tumora gornjeg urotelijuma [38]. Tačnije, pacijenti sa multifokalnim tumorom gornjeg urotelijuma imaju trostruko veći rizik od kancer specifičnog mortaliteta u poređenju sa pacijentima koji imaju solitarni tumor gornjeg urotelijuma. Multicentrične studije sprovedene u Francuskoj i Japanu su potvrdile da je multifokalnost tumora gornjeg urotelijuma nezavisni prediktor kancer specifičnog preživljavanja [60, 61]. Obzirom na dosadašnje dokaze, podatak o multifokalnosti tumora gornjeg urotelijuma bi trebalo da se nalazi u izveštaju patologa.

Nova istraživanja ukazuju da je dijametar tumora nezavisni prediktor preživljavanja bez pojave metastaza kao i kancer specifičnog preživljavanja nakon radikalne nefroureterektomije [36]. Kod pacijenata sa dijametrom tumora < 3 cm nije bilo metastaza dok su pacijenti sa dijametrom tumora ≥ 3 cm imali petogodišnje preživljavanje bez nastanka metastaza od 67% [62]. Ovo tema nije dovoljno evaluirana tako da zahteva dalja istraživanja.

Makroskopski aspekt tumora (sesilni nasuprot papilarni tumor) predstavlja značajan prediktor kliničkog ishoda bolesti u internacionalnim multicentričnim studijama [36, 42, 63]. Pet godina nakon radikalne nefroureterektomije 40% pacijenta sa papilarnim karcinomom i 70% onih sa sesilnim je imalo recidiv [63]. Sesilni tip tumora je značajno više povezan sa nastankom metastatske bolesti i predstavlja nezavisni prediktor kancer specifičnog preživljavanja [64]. Preoperativni prognostički model koji kombinuje ovaj parametar sa histološkim gradusom i lokacijom tumora može sa tačnošću od 76,6% da predvidi ishod tumora gornjeg urotelijuma [42]. Ovaj visoko precizan model može pomoći kliničarima pri donošenju odluke o lečenju između konzervativnog tretmana i radikalne nefroureterektomije, opsežnosti limfadenektomije ili potrebe za neoadjuvantnom hemioterapijom.

Nova saznanja ukazuju da je ekstenzivna tumorska nekroza (definisana kao više od 10% tumorske površine) nezavisni prediktor kliničkog ishoda kod pacijenata sa tumorom gornjeg urotelijuma koji su lečeni radikalnom nefroureterektomijom [65]. Potrebne su dodatne studije koje bi validirale uticaj tumorske nekroze na preživljavanje pacijenata.

Iako postoji dosta studija koje proučavaju prognostičku vrednost različitih tkivnih markera kod pacijenata obolelih od tumora gornjeg urotelijuma, većina nije multicentrična. Proučavani su različiti proteini uključeni u fenomen ćelijske atezije, proliferacije, apoptoze i regulacije ćelijskog ciklusa [66-69]. Rađena su imunohistohemijska ispitivanja vezana za ćelijsku ateziju. Dokazano je da gubitak ekspresije za kadherin1 povećava rizik za nastanak recidiva bolesti i ukupnog mortaliteta od tumora gornjeg urotelijuma [66]. Ekspresija atezionog molekula CD24 koji je dosta sličan mucinima, je povezana sa uznapredovalim stadijumom tumora, patohistološkim gradusom, limfno-vaskularnom invazijom i infiltrativnim rastom tumora [67]. Bez obzira na ove podatke prognostički značaj CD24 ekspresije kod tumora gornjeg urotelijuma nije dovoljno evaluiran. Ekspresija hipoksija-inducibilnog faktora 1 α koji učestvuje u angiogenezi, pokazuje povezanost sa pojavom recidiva tumora i sa ukupnim mortalitetom od tumora gornjeg urotelijuma [68]. Takođe je dokazana povezanost ekspresije antigena KI-67, markera ćelijske proliferacije, sa patohistološkim stadijumom i gradusom tumora gornjeg urotelijuma [69]. Proteini uključeni u regulaciju ćelijskog ciklusa (p53 i p63) su relativno dobro opisani kod karcinoma mokraćne bešike [70]. Novija istraživanja ukazuju da je nakupljanje ovih proteina u jedru ćelije nezavisni prognostički faktor za pojavu recidiva bolesti i preživljavanje pacijenata sa tumorom gornjeg urotelijuma [71]. Ekspresija receptora za epidermalni faktor rasta (EGFR) je povezana sa uznapredovalom bolešću i metaplastičnom diferencijacijom tumora gornjeg urotelijuma [72]. Ovi rezultati ukazuju na značajnu prognostičku vrednost EGFR obzirom da su tumori sa metaplastičnom diferencijacijom više rezistentni na hemioterapiju nego tumori bez metaplastične diferencijacije.

1-4. Povezanost tumora mokraćne bešike sa tumorima gornjeg urotelijuma

Iako je dobro poznato da su tumori mokraćne bešike udruženi sa tumorima gornjeg urotelijuma, još uvek nisu jasno definisani klinički i patohistološki faktori koji utiču na pojavu tumora mokraćne bešike kod pacijenata operisanih zbog tumora gornjeg urotelijuma. Đokić je analizom malih tumora gornjeg urotelijuma u početnom stadijumu razvoja našao istovremeno prisustvo tumora u mokraćnoj bešici kod 14% bolesnika (6/43) [5]. Međutim, praćenjem ove kohorte pacijenata tumor mokraćne bešike se javio u 24% pacijenata. U manjoj odabranoj analizi pacijenata Klinike za urologiju iz perioda 1975-1980. godine, u studijskoj kohorti od 141 pacijenta sa tumorom gornjeg urotelijuma kod 31 pacijenta (21,9%) je došlo do pojave tumora mokraćne bešike. Utvrđeno je da se muški pol, lokalizacija tumora u ureteru i niski gradus tumora gornjeg urotelijuma mogu smatrati faktorima rizika za pojavu tumora mokraćne bešike, jer njih češće prati pojava tumora mokraćne bešike [73].

Tumori mokraćne bešike se javljaju u 15-50% pacijenata koji su operisani zbog primarnog tumora gornjeg urotelijuma [74-77]. Suprotno, pacijenti sa primarnim tumorom mokraćne bešike imaju mali rizik (oko 2%) od razvoja tumora gornjeg urotelijuma. Međutim, rizik je znatno veći ukoliko su tumori mokraćne bešike multipli, ukoliko češće recidiviraju i ukoliko su udruženi sa CIS [55]. U tim slučajevima rizik od razvoja tumora gornjeg urotelijuma u intervalu od 5 do 10 godina iznosi 26% [55]. U potencijalne faktore rizika za nastanak tumora gornjeg urotelijuma kod pacijenata operisanih zbog primarnog tumora mokraćne bešike navode se: patohistološki stadijum, gradus, multiplost tumora mokraćne bešike, prisustvo veziko-ureteralnog refluksa, prisustvo ponovljenog CIS mokraćne bešike nakon imunoterapije (BCG), multifokalni CIS mokraćne bešike u trenutku cistektomije i prisustvo tumora mokraćne bešike u blizini orificijuma uretera [78, 79]. De Toress i saradnici su pokazali da je kod pacijenata koji su lečeni zbog karcinoma mokraćne bešike rizik od pojave tumora gornjeg urotelijuma veći kod onih sa veziko-ureteralnim reflukсом

[80]. Time je potvrđena hipoteza da veziko-ureteralni refluks ima ulogu u diseminaciji ili rasejavanju kancerskih ćelija od beške prema ureteru i pijelonu [81]

Postoji samo mali broj studija koje su se bavile ispitivanjem nezavisnih faktora rizika za nastanak tumora mokraćne beške kod pacijenata koji su primarno operisani zbog tumora gornjeg urotelijuma [77, 78, 82, 83]. U potencijalne faktore rizika za nastanak tumora mokraćne beške kod operisanih pacijenata zbog primarnog tumora gornjeg urotelijuma navode se: multiplost primarnog tumora gornjeg urotelijuma, patohistološki gradus i stadijum primarnog tumora, veličina tumora, zahvaćenost uretera primarnim tumorom, ženski pol i inkompletna distalna ureterektomija [77, 78, 82, 83]. Definisane faktore rizika je otežano, jer pacijenti sa karcinomom gornjeg urotelijuma visokog gradusa i stadijuma, kao i sa karcinomima sa invazijom okoline, preživljavaju znatno kraće (0-33%) [2, 36]. Ti pacijenti umiru od primarnog tumora gornjeg urotelijuma pre nego što razviju klinički manifestan tumor mokraćne beške.

Sa druge strane, značaj pozitivne istorije tumora mokraćne beške kod pacijenata sa tumorima gornjeg urotelijuma je bio predmet mnogih studija. Mullerad i saradnici su ukazali da pozitivna istorija tumora mokraćne beške predstavlja loš prognostički znak kod pacijenata sa tumorom gornjeg urotelijuma [84]. Tačnije, prisustvo prethodnog ili istovremeno nastalog karcinoma mokraćne beške predstavlja nezavisni prediktor lošijeg kancer specifičnog preživljavanja, kao i preživljavanja bez pojave recidiva bolesti, kod pacijenata sa tumorom gornjeg urotelijuma. Slično ovim rezultatima, u multicentričnoj evropskoj studiji Novara i saradnika je pokazano da pozitivna istorija tumora mokraćne beške i prisustvo invazivnog karcinoma mokraćne beške u trenutku radikalne nefroureterektomije, predstavljaju nezavisne prediktore lošijeg kancer specifičnog preživljavanja [38]. Prognostički značaj prethodnog ili istovremeno nastalog karcinoma mokraćne beške je takođe potvrđen jednom tajvanskom studijom i jednom multicentričnom japanskom studijom [41, 61]. Tran i saradnici su dokazali da pacijenti koji su imali bilo koju invaziju uretera pre radikalne cistektomije imaju visok rizik od nastanka recidiva tumora gornjeg urotelijuma [85]. Kod pacijenata sa tumorom gornjeg

urotelijuma potrebno je utvrditi eventualno prethodno prisustvo tumora mokraćne bešike, zato što ti pacijenti zahtevaju mnogo agresivniji tretman i češće kliničko praćenje.

1-5. Klasifikacija tumora gornjeg urotelijuma

TNM klinička klasifikacija predložena od strane Internacionalne unije za borbu protiv raka (UICC) se koristi za određivanje stepena anatomskog razvoja tumora (stadijuma) i stepena maligniteta (gradusa) kod pacijenata sa tumorima gornjeg urotelijuma (Tabela 1) [86].

Najčešće korišćena klasifikacija za urotelne karcinome gornjeg urinarnog trakta do 2004. godine bila je patohistološka klasifikacija Svetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 1973. godine, koja je obuhvatala tri gradusa (G1, G2 i G3) [87]. Prema toj klasifikaciji G1 odlikuje urotelijum sa više od 7 slojeva ćelija, sa minimalnim do lakim uvećanjem nukleusa, normalnom ili lako poremećenom arhitektonikom i retkim ili odsutnim mitozama. Gradus 2 ima izraženiji nuklearni pleomorfizam za razliku od G1, izraženiji nuklearni hromatin i minimalni gubitak polarnosti ćelija. Kod G3 postoji nepravilno grupisanje ćelija i jedara, gubitak polarnosti ćelija i visoka mitotička aktivnost sa nuklearnim pleomorfizmom.

Patohistološka WHO klasifikacija iz 2004. godine, razlikuje tri grupe neinvazivnih tumora: papilarna urotelna neoplazija niskog malignog potencijala, karcinomi niskog gradusa i karcinomi visokog gradusa.

Histološka klasifikacija WHO iz 1973, koju su primenjivali i naši patolozi i koja u svetu još nije van upotrebe, klinički je višestruko proverena i izdržala je vremensku probu od tri decenije. Obe klasifikacije su trenutno u upotrebi kada su u pitanju urotelni karcinomi gornjeg urinarnog trakta. Skoro da ne postoje tumori gornjeg urinarnog trakta niskog malignog potencijala [36, 37].

Tabela 1: TNM klasifikacija 2009 (7 izdanje) za tumore pijelona i uretera

T- Primarni tumor

- Tx** Primarni tumor se ne može odrediti
- T0** Nije utvrđeno postojanje primarnog tumora
- Ta** Papilarni neinvazivni karcinom
- Tis** Karcinoma in situ
- T1** Tumor infiltruje subepitelno vezivno tkivo
- T2** Tumor infiltruje muskularis
- T3** (Pijelon) Tumor infiltruje peripelvično masno tkivo ili parenhim bubrega
- T3** (Ureter) Tumor infiltruje mišićni zid uretera i periuretralno masno tkivo
- T4** Tumor infiltriše susedne organe ili prodire u perirenalno masno tkivo

N- Stanje regionalnih limfnih žlezda

- Nx** Stanje regionalnih limfnih žlezda se ne može odrediti
- N0** Nema metastaza u regionalnim limfnim žlezdama
- N1** Metastaza u samo jednoj limfnoj žlezdi ne veća od 2 cm
- N2** Metastaza u jednoj žlezdi > 2 cm ali < 5 cm ili prisustvo multiplih limfnih žlezdi < 5 cm u promeru
- N3** Metastaze u limfnim žlezdama veće od 5 cm u promeru

M- Stanje udaljenih metastaza

- M0** Nema udaljenih metastaza
- M1** Prisutne udaljene metastaze

1-6. Dijagnostika tumora gornjeg urotelijuma

Najčešći simptom tumora gornjeg urotelijuma je hematurija, bilo makroskopska ili mikroskopska. Prisutna je kod 56% do 98% pacijenata [88]. Đokić analizom 208 slučajeva tumora gornjeg urotelijuma lečenih u Klinici za urologiju u Beogradu, nalazi hematuriju kod 89% pacijenata, a kao prvi simptom bolesti kod 82% [5]. Bolovi u slabini su obično odsutni, javljaju se samo u slučaju opstrukcije uretera krvnim ugrušcima ili samim tumorom.

Analizirajući trajanje simptomatske evolucije kod selektovane grupe pacijenata sa malim tumorom gornjeg urotelijuma, Đokić nalazi da je ona u proseku iznosila 16 meseci, da je njeno prosečno trajanje isto kod pacijenata iz regiona BEN i onih iz drugih regiona, da je dužina simptomatske evolucije obrnuto srazmerna stepenu maligniteta tumora [5]. Analizom trajanja simptomatske evolucije kod 253 pacijenta sa tumorom gornjeg urotelijuma, Bukurov navodi da je ona duža u regionima BEN u odnosu na druge regione [89].

Dijagnoza urotelnog karcinoma gornjeg urinarnog trakta postavlja se na osnovu imidžing metoda, cistoskopije, urin citologije i ureteroskopije. Kod sumnje na tumor gornjeg urotelijuma klasična imidžing procedura je urografija. Ako nema lučenja kontrasta na intravenskoj urografiji ili je slika nedovoljno jasna izvodi se retrogradna ureteropijelografija sa kupastim vrhom katetera u orificijumu (Chevassu). Antegradna urografija i uroskopija, kroz perkutani pristup bubregu, se koriste za vizualizaciju, biopsiju i resekciju tumora gornjeg urotelijuma [90].

Multidetektorska kompjuterizovana tomografija sa urografijom (MDCTU) predstavlja zlatni standard u postavljanju dijagnoze tumora gornjeg urotelijuma [91, 92]. Stopa detekcije tumora gornjeg urotelijuma pomoću MDCTU je visoka: senzitivnost iznosi 96% dok je specifičnost 99% za polipoidne lezije veličine od 5 do 10 mm. Osetljivost pada na 89% za polipoidne lezije < 5 mm, i na 40% za polipoidne lezije < 3 mm [91, 92]. Pomoću

MDCTU se može detektovati zadebljanje na zidu pijelona ili uretera što predstavlja jedan od znakova tumora gornjeg urotelijuma. Magnetna rezonancija (MRI) se primeljuje samo u slučajevima kada nije moguće sprovesti MDCTU [93]. Obe metode omogućavaju procenu peritonealnih i retroperitonealnih struktura kod invazivnih karcinoma sa širenjem na okolinu.

Od laboratorijskih nalaza za dijagnozu urotelnog karcinoma važna je urin citologija. Pozitivan nalaz je češći kod karcinoma visokog gradusa, mada se i 20-30% karcinoma niskog gradusa mogu otkriti urin citologijom. Uzorci mokraće za citološki pregled uzimaju se u vreme dijagnostičke retrogradne kateterizacije. Na bazi iskustva citodijagnostike ali i iskustva u bronhoskopiji Gil 1973. godine uvodi metodu „bruch” biopsije ili biopsije četkicom u dijagnostiku tumora gornjeg urotelijuma [94]. Instrument je mala četkica na dugoj žici, koja može proći kroz ureteralni kateter. Četkica se kroz ureteralni kateter uvodi do mesta defekta u punjenju, pošto je intravenski prethodno dato kontrastno sredstvo, a zatim se povlačenjem četkice skida tkivo sa promene.

Petković je više puta analizirao pojavu renalne insuficijencije kod bolesnika lečenih u Klinici za urologiju u Beogradu, nalazeći da se ona javlja kod pacijenata iz regiona BEN, ali i kod pacijenata iz drugih regiona. Petković nalazi renalnu insuficijenciju u vreme dijagnoze tumora gornjeg urotelijuma kod 50% pacijenata [95]. Renalna insuficijencija koja se javlja kod pacijenata sa tumorom gornjeg urotelijuma iz regiona BEN i kod pacijenata iz drugih regiona je slična po svojim karakteristikama, ali kod pacijenata iz BEN regiona ona pokazuje bržu progresiju i češći je uzrok smrti nego metastaze tumora [95].

Direktna vizualizacija tumora i biopsija mogući su metodom ureterorenoskopije. Detekcija urotelnih karcinoma pijelona i uretera endoskopskim metodom ima preimućstvo u odnosu na konvencionalne imidžing metode. Upotreba odgovarajućih ureterorenoskopa omogućava ne samo dijagnozu već i endoskopsko zbrinjavanje podesnih tumora (resekcija, vaporizacija laserom).

Molekularni markeri, od značaja za dijagnozu i prognozu tumora gornjeg urotelijuma, ispitivani su od strane nekoliko istraživača [66-69]. Nestabilnost mikrosatelitskih regiona

predstavlja nezavisan molekularni marker koji se koristi za prognostičke svrhe [66]. Takođe, nestabilnosti mikrosatelitskih regiona mogu pomoći u detekciji mutacija na germinativnim ćelijama što bi bilo od značaja u detekciji hereditarnih karcinoma. E-kadherin se pokazao kao koristan, nezavisan marker prognoze, kao i hipoksija inducibilni faktor (HIF-1 α) i telomerazna RNK komponenta [66, 68]. HIF-1 α je značajno povezan sa gradusom tumora i načinom rasta tumora, dok se telomerazna RNK komponenta verovatno može koristiti u dijagnostici i prognozi tumora gornjeg urotelijuma [68, 71]. Bez obzira na ove podatke, još uvek ne postoji marker koji je validiran i koji ispunjava sve kliničke i statističke kriterijume neophodne za korišćenje u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

1-7. Lečenje tumora gornjeg urotelijuma

1-7.1 Hirurško lečenje tumora gornjeg urotelijuma

Kada govorimo o lokalizovanoj bolesti radikalno lečenje tumora gornjeg urotelijuma sastoji se u radikalnoj nefroureterektomiji (RNU) sa ekscizijom dela mokraćne bešike oko orificijuma. Ovo predstavlja zlatni standard u lečenju tumora gornjeg urotelijuma bez obzira na lokaciju tumora gornjeg urotelijuma [96]. Resekcija distalnog uretera kao i orificijuma se primenjuje zbog rizika od pojave recidiva. Disekcija limfnih čvorova u okviru RNU je od terapijskog interesa i obezbeđuje optimalno gradiranje bolesti. Indikacije za radikalnu nefroureterektomiju, prema preporukama evropske asocijacije urologa, su: sumnja na infiltrativni tumor gornjeg urotelijuma na osnovu imidžing metoda, tumor visokog gradusa na osnovu urin citologije i multifokalni tumor gornjeg urotelijuma [96].

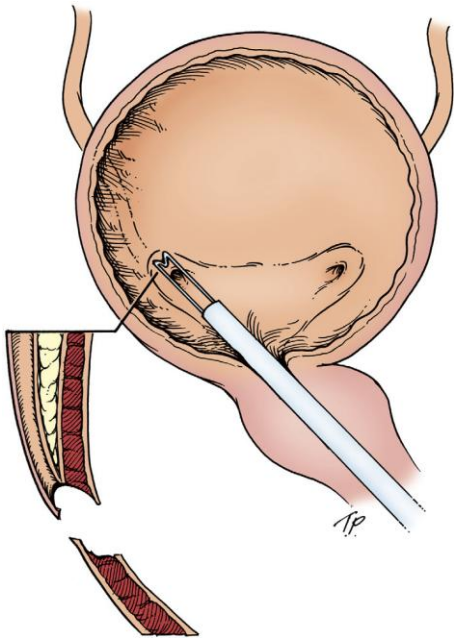
1-7.2 Otvorena i laparoscopska radikalna nefroureterektomija

Otvorena radikalna nefroureterektomija (ORNU) sa ekscizijom dela zida mokraćne bešike oko orificijuma se smatra zlatnim standardom u lečenju tumora gornjeg urotelijuma [96]. Alternativa ORNU je laparoscopska radikalna nefroureterektomija (LRNU) koja predstavlja minimalno invazivnu metodu sa određenim prednostima u odnosu na ORNU u smislu manjeg gubitka krvi, kraćeg vremena hospitalizacije i kraćeg vremena rekovalencencija. Nekoliko retrospektivnih studija su pokazale podjednak ishod nakon ORNU i LRNU [97-100]. Nedavna randomizovana studija je potvrdila ove podatke pokazujući da nema razlike u pojavi recidiva i kancer specifičnog preživljavanja između ORNU i LRNU kod pacijenata sa tumorom gornjeg urotelijuma [101]. Nasuprot ovim

podacima, isti autori navode da pacijenti sa lokalno invazivnim (pT3) ili sa tumorima visokog gradusa imaju veći benefit od otvorene intervencije. Rezultati ove randomizovane studije potcenjuju značaj selekcije pacijenata u odnosu na karakteristike same bolesti kada je u pitanju izbor odgovarajućeg hirurškog pristupa. Ukoliko se LRNU izvodi od strane iskusnog hirurga onda ona predstavlja efikasnu alternativu ORNU kada je u pitanju lokalizovana bolest. ORNU se može razmotriti kod pacijenata sa lokalno uznapredovalom bolešću, i u slučaju kada se radi o hirurgu koji je nedovoljno obučan za laparoskopsku hirurgiju.

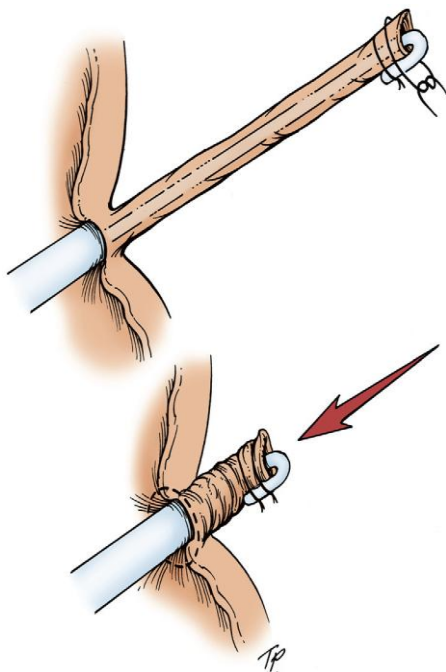
1-7.3 Postupak sa distalnog delom uretera i orificijuma

Ekscizija distalnog dela uretera i njegovog orificijuma se obično izvodi u okviru ORNU, obzirom na visoku stopu pojave recidiva. Novije studije pokazuju da 1/4 pacijenata može biti podvrgnuta inkompletnoj ureterektomiji [102]. U lečenju distalnog uretera koriste se različite tehnike uključujući otvoren i endoskopski pristup, čija se osnovna prednost ogleda u kraćem operativnom periodu. Različite retrospektivne studije su vršile poređenje ovih tehnika [103-107]. U okviru endoskopskog principa postoji „pluck“ tehnika za koju je prijavljeno bar 5 slučajeva pojave lokalnog recidiva ili tumorskog širenja (Slika 1) [108]. „Stripping“ tehnika je pokazala višu stopu intavezikalnog širenja tumora i veći broj patohistološki verifikovanih pozitivnih margina nakon operacije [103]. Endoskopske tehnike su pokazale sličan ishod u poređenju sa otvorenom ekscizijom dela mokraćne bešike oko orificijuma. Međutim ovi podaci su dobijeni pre svega iz retrospektivnih studija sa malim brojem pacijenata.



Slika 2. „Pluck” tehnika [109]

Na slici 2. prikazana je „Pluck” tehnika koja podrazumeva transuretralnu resekciju kompletnog orificijuma i intramuralnog dela uretera do ekstravezikalnog masnog tkiva. Obično se učini na početku operacije.



Slika 3. „Stripping” tehnika [109]

Na slici 3. prikazana je „Stripping“ tehnika koja podrazumeva plasiranje ureteralnog katetera u prvom aktu. Nakon nefrektomije deo distalnog uretera je obezbeđen kateterom. Potom se pacijent postavlja u litotomni položaj, a distalni deo ureter su izvrće povlačenjem ureteralnog katetera. Zatim se resektoskopom učini resekcija orificijuma.

Odstranjivanje dela mokraćne bešike oko orificijuma u okviru RNU se smatra zlatnim standardom u lečenju tumora gornjeg urotelijuma nezavisno od stadijuma tumora i njegove lokacije. Iako postoji nekoliko alternativnih tehnika otvorena hirurgija se i dalje smatra zlatnim standardom za eksciziju dela mokraćne bešike u okviru RNU [106].

1-7.4 Disekcija limfnih čvorova u okviru radikalne nefroureterektomije

Disekcija limfnih čvorova se rutinski ne izvodi uz RNU jer ne postoje dokazi o benefitu ove procedure. Iako su pojedine studije iznele slične stope preživljavanja kod pacijenata sa ili bez disekcije limfnih čvorova, postoje podaci da jedino kod pacijenata sa lokalno uznapredovalom bolešću (pT2-pT4) izvođenje ove procedure ima benefit [47, 110, 111]. Kondo i saradnici su pokazali da postoji direktna veza između obima disekcije limfnih čvorova i kancer specifičnog preživljavanja [112]. Takođe su ukazali da je kompletnost disekcije limfnih čvorova mnogo bitniji nego apsolutni broj uklonjenih limfnih čvorova. U multicentričnoj studiji Roscigno i saradnika je razmatrana povezanost između broja odstranjenih limfnih čvorova i CSS kod pacijenata bez metastaza u limfnim čvorovima [113]. Autori su kao graničnu vrednost uzeli 8 limfnih čvorova čijim odstranjivanjem bi se postiglo bolje preživljavanje [113].

Benefit od limfadenektomije u okviru RNU je dokazan kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim stadijumom bolesti, i samo u tim slučajevima treba biti razmatrana [114]. Disekcija limfnih čvorova se preporučuje kod ograničene limfne invazije i treba je sprovoditi kod pacijenata sa klinički pozitivnim regionalnim limfnim čvorovima koji nemaju udaljenu metastatsku bolest. Na taj način izvođenje disekcije limfnih čvorova ima prognostički značaj. Ipak su neophodne prospektivne kliničke studije kako bi se standardizovale indikacije za disekciju limfnih čvorova i kako bi se odredilo koji limfni čvorovi treba biti odstranjeni u zavisnosti od lokacije tumora.

1-7.5 Konzervirajuća operacija tumora gornjeg urotelijuma

Konzervirajuća operacija predstavlja odstranjivanje tumora ili zahvaćenog dela kanalnog sistema uz prezervaciju bubrežne funkcije. Konzervirajuća ili “nephron-sparing” operacija se može razmotriti u imperativnim slučajevima (kada postoji bubrežna insuficijencija, bilateralni tumor gornjeg urotelijuma i solitarni funkcionalni bubreg) ili u selektovanim slučajevima (kod tumora niskog gradusa i stadijuma kada postoji funkcionalan kontralateralni bubreg) [58, 115]. Izbor tehnike (ureteroskopija, segmentna resekcija, perkutani pristup) zavisi od tehničkih ograničenja, anatomske lokacije tumora i iskustva hirurga. Tehnike koje se koriste u konzervirajućem lečenju tumora gornjeg urotelijuma: laser treba da se koristi u slučaju endoskopskog lečenja; fleksibilna ureteroskopija je pokazala bolje rezultate od rigidne; otvorena parcijalna resekcija je opcija za tumor pijelona; perkutani pristup ostaje opcija za male tumore kaliksa niskog gradusa nepristupačne za ureteroskopski pristup [116, 117].

Lehmann i saradnici su uradili segmentalnu ureterektomiju (segmentalna resekcija uretera sa termino-terminalnom anastomozom) kod 51 bolesnika. Desetogodišnje preživljavanje bez progresije bolesti je iznosilo 80%, a ipsilateralni recidiv bolesti se javio u 10% pacijenata [40]. Poređenjem istih stadijuma bolesti nije nađena razlika u ishodu operacije između radikalne nefrektomije i konzervirajuće operacije. S obzirom da je većina pacijenata lečenih konzervirajućom operacijom imala neinvazivni karcinom, nije bilo moguće proceniti značaj parcijalne ureterektomije kada je u pitanju invazija mišićnog sloja.

Iako su prve konzervirajuće operacije za tumore gornjeg urotelijuma učinjene četrdesetih godina dvadesetog veka a danas endoskopskim pristupom usavršena tehnika njihovog izvođenja, mesto ovakvog lečenja je još uvek diskutabilno. Ideja da se prezervacijom bubrega očuva kvalitet života, spreči razvoj renalne insuficijencije i njenih komplikacija, je u suprotnosti sa mogućnošću pojave recidiva tumora i njegovom diseminacijom, što može direktno ugroziti život pacijenta.

U našoj zemlji davno je uočena povezanost tumora gornjeg urotelijuma sa BEN. Ova veza uslovljava mnoge specifičnosti, od kojih neke, upravo, upućuju na primenu konzervirajuće operacije: renalna insuficijencija, zastupljenost bilateralnih formi tumora i najveći broj tumora niskog ili srednjeg stepena maligniteta [118, 119]. Petković je rezultatima prvih 26 konzervirajućih operacija zbog tumora gornjeg urotelijuma pobudio veliko interesovanje u svetu [120]. U kasnijim radovima prikazao je petogodišnje preživljavanje posle konzervirajuće operacije kod 42 pacijenta sa tumorom pijelona i 81 pacijenta sa tumorom uretera. Petogodišnje preživljavanje kod pacijenata sa tumorom pijelona nakon konzervirajuće operacije iznosilo je 80% dok kod pacijenata sa tumorom uretera 66% [3]. Navedeni rezultati Petkovića o petogodišnjem preživljavanju ubedljivo govore o značaju konzervirajuće hirurgije i o njenoj uspešnosti. Đokić nalazi najčešću primenu konzervirajuće hirurgije kod bolesnika sa tumorom lokalizovanim na ureteru [118]. Kod pacijenata lečenih ablacijom tumora stopa petogodišnjeg preživljavanja je bila niža u poređenju sa pacijentima kojima je učinjena resekcija urotakta [118]. Što radikalniji hirurški postupak u konzervirajućoj hirurgiji značajno povećava izgled na uspeh tog lečenja [118]. U uporednoj analizi epidemioloških i kliničko-patoloških karakteristika, između pacijenata operisanih konzervirajućom i radikalnom operacijom, Dragičević je pokazao da pacijenti operisani konzervirajućom operacijom imaju manje tumore, tumore nižeg stepena maligniteta i stadijuma anatomskog razvoja, kao i češće pojavu bilateralnih tumora [119]. Rezultati analize uspešnosti konzervirajućih i radikalnih operacija praćeni kao stopa petogodišnjeg preživljavanja pokazali su da nema statistički značajne razlike u preživljavanju pacijenata između ove dve grupe, mada je poređenje izvedeno na uzorcima različite veličine [120]. Komparacija petogodišnje stope preživljavanja između pacijenata lečenih radikalnom nefroureterektomijom i onih lečenih konzervirajućom operacijom je neadekvatna, obzirom da se radi o nehomogenim grupama. Kod operisanih konzervirajućim operacijama stadijum i stepen maligniteta su niži, tumor je mali, priliferativan, što je povoljna okolnost, ali postoje drugi bitniji nepovoljni činioci kao što su renalna insuficijencija, bilateralnost tumora i tumor na jedinom bubregu. Dragičević je pokazao da je broj konzervirajućih operacija značajno manji u periodu od 1998-2005. nego

u ranijim periodima, obzirom da su u trenutku postavljanja dijagnoze tumori gornjeg urotelijuma sve češće višeg stepena maligniteta i stadijuma anatomskog razvoja [119].

Instilacija "Bacillus Calmette-Guerin" (BCG) ili mitomicina C u urinarni trakt kroz perkutanu nefrostomu ili kroz ureteralnu sondu je izvodljiva nakon konzervirajuće operacije tumora gornjeg urotelijuma.

Giannarini i saradnici su ispitivali značaj antegradne perfuzije BCG u lečenju CIS gornjeg urotelijuma, takođe su ispitivali značaj ove terapije kao adjuvantne terapije nakon ablacije Ta/T1 tumora gornjeg urotelijuma [121]. Desetogodišnje preživljavanje bez pojave recidiva bolesti kod pacijenata sa CIS gornjeg urotelijuma nakon antegradne perfuzije BCG je bilo približno 50%. Ukazali su da antegradna perfuzija BCG treba da predstavlja prvu liniju lečenja CIS gornjeg urotelijuma, jer su šanse za izlečenje visoke kod pažljivo izabranih pacijenata. Mesto primene antegradne perfuzije BCG nakon ablacije Ta/T1 tumora je manje evidentno. Ova studija predstavlja jedinu studiju koja je dala dugoročne rezultate u smislu efikasnosti i podnošljivosti primene antegradne perfuzije BCG kod pacijenata sa ne-invazivnim tumorom gornjeg urotelijuma.

1-8. Lečenje uznapredovale bolesti

Kada je u pitanju metastatska (M+) bolest ne postoji benefit od radikalne nefroureterektomije, međutim može se razmatrati kao palijativna opcija [36]. S obzirom da su tumori gornjeg urotelijuma epitelni tumori, očekuje se da hemioterapija zasnovana na platini da slične rezultate kao što je to slučaj kod tumora mokraćne bešike [122]. Zračna terapija se smatra jedva relevantnom, i kao jedinstvena terapija i u kombinaciji sa hemioterapijom [123].

1-8.1 Neoadjuvantna i adjuvantna hemioterapija

Većina saznanja koja se odnose na kliničku efikasnost hemioterapije su bazirana na osnovu iskustvu primene hemioterapije kod tumora mokraćne bešike. Teorijska prednost hemioterapije sa neoadjuvantnim pristupom je u iskorenjivanju subkliničke metastatske bolesti, boljoj toleranciji pre hirurškog tretmana, mogućnosti primene većih doza nego što je to slučaj kod adjuvantnog pristupa [124]. Meta analize su doprinele novim saznanjima o primeni neoadjuvantne hemioterapije zasnovane na platini pre radikalne cistektomije [125, 126]. Režimi koji obuhvataju gemcitabin i cisplatinu obezbeđuju slično preživljavanje kao metotreksat-vinblastin-doksorubicin-cisplatin (MVAC), sa boljom tolerancijom i manjim neželjenim efektima. Takođe, ovi režimi povećavaju prednost neoadjuvantne hemioterapije u odnosu na adjuvantnu [127]. Smatra se da ova terapija može dati benefit kod pacijenata sa tumorom gornjeg urotelijuma, posebno kod velikih tumora [128].

Matin i saradnici su ukazali da primenom neoadjuvantne hemioterapije kod pacijenata sa tumorom gornjeg urotelijuma visokog rizika može doći do smanjenja stadijuma bolesti a u 14% slučajeva do kompletne remisije [128]. Youssef i saradnici ističu benefit

neoadjuvantne hemioterapije kod pacijenata sa invazijom lokoregionalnih limfnih čvorova što podržava mišljenje o značaju primene neoadjuvantne hemioterapije kod pacijenata sa lokalno uznapredovalom bolešću [129].

Nekoliko studija je ispitivalo uticaj adjuvantne terapije kod pacijenata sa tumorima gornjeg urotelijuma. Prva studija izvodljivosti za primenu adjuvantne hemioterapije sa platinom kod pacijenata sa uznapredovalim tumorom gornjeg urotelijuma sprovedena je 2004. godine [130]. Nakon ove studije objavljene su dve male retrospektivne studije koje su ispitivale uticaj primene adjuvantne hemioterapije na kancer specifično preživljavanje i pojavu recidiva u mokraćnoj bešici [131, 132]. Ovi podaci nisu potvrđeni skorašnjim retrospektivnim multicentričnim studijama čiji rezultati govore da primena adjuvantne hemioterapije ne dovodi do poboljšanja preživljavanja kod pacijenata sa uznapredovalim tumorom gornjeg urotelijuma [122, 133]. Ovi kontraverzni rezultati podcenjuju potrebu za organizovanjem prospektivnih studija koje bi uključivale pacijente sa visokorizičnim tumorom gornjeg urotelijuma u kliničke studije koje bi procenjivale uticaj neoadjuvantne i adjuvantne hemioterapije na kancer specifično preživljavanje i preživljavanje bez pojave recidiva. Britanska asocijacija urologa i onkologa je u skorašnjoj prospektivnoj, multicentričnoj, randomizovanoj kliničkoj studiji ispitivala primenu adjuvantne topične terapije u prevenciji pojave recidiva tumora u mokraćnoj bešici [134]. Rezultati ove randomizovane studije govore da intravezikalnom primenom jedne doze hemioterapije nakon operativnog lečenja tumora gornjeg urotelijuma dolazi do smanjenja incidencije recidiva tumora u mokraćnoj bešici tokom prve godine nakon radikalne nefroureterektomije.

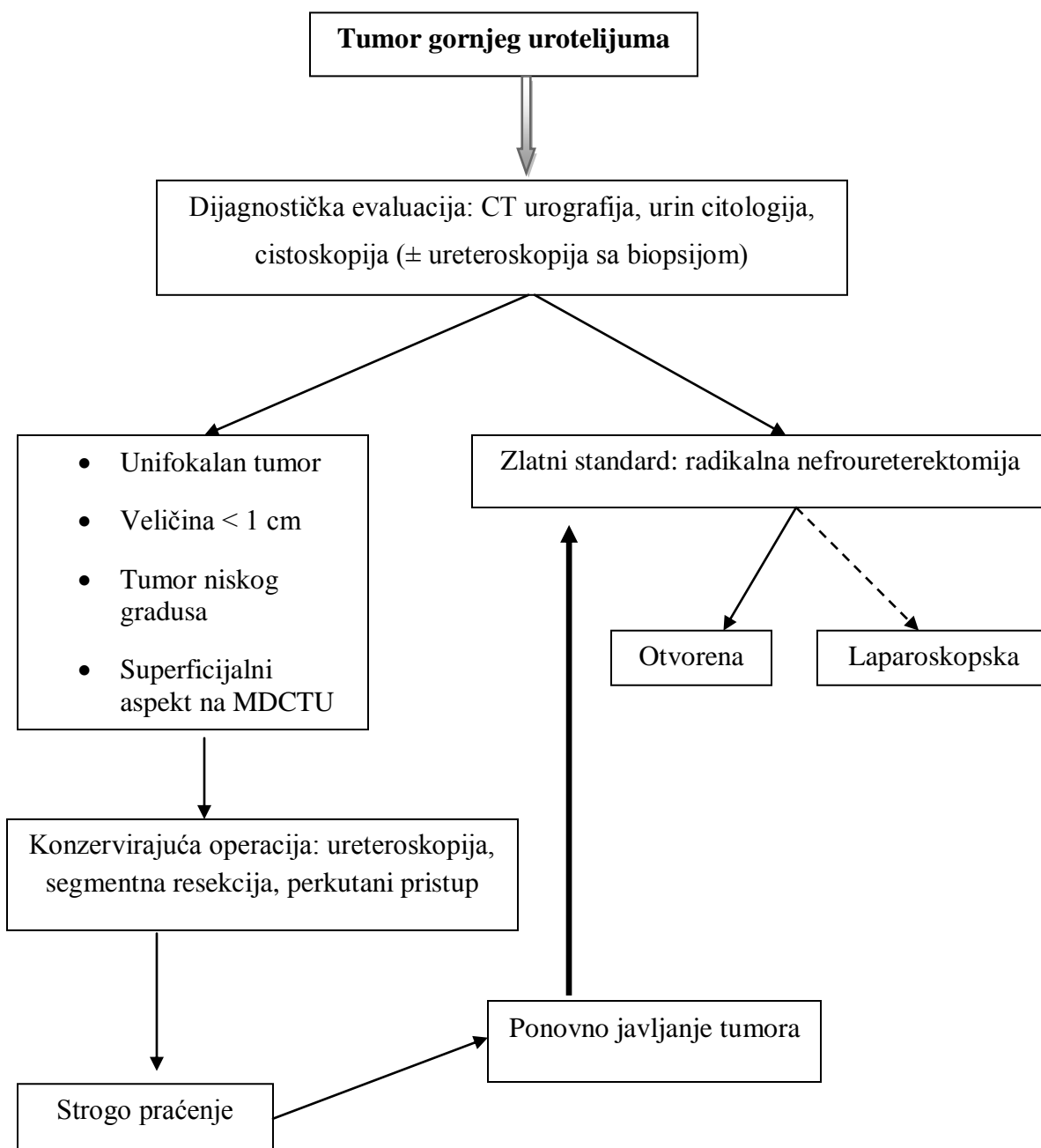
1-9. Praćenje pacijenata nakon operacije tumora gornjeg urotelijuma

Strogo praćenje pacijenata sa tumorom gornjeg urotelijuma nakon radikalnog lečenja je neophodno kako bi se otkrili metahroni tumori mokraćne bešike, lokalno recidiviranje i distalne metastaze. Kada je u pitanju konzervirajući tretman ipsilateralni gornji urinarni trakt zahteva pažljivo praćenje s obzirom na visok rizik od pojave recidiva.

Prema preporukama evropskog udruženja urologa, predloženo praćenje pacijenata lečenih zbog tumora gornjeg urotelijuma treba da sadrži fizikalni pregled, pregled urina (urin citologija) i cistoskopski pregled svaka 3 meseca tokom prve dve godine od operacije, svakih 6 meseci naredne dve godine i na godišnjem nivou nakon tog perioda kod pacijenata bez pojave recidiva [96]. Režim praćenja pacijenata zasnovan na cistoskopskim pregledima i urin citologiji treba da traje minimum pet godina, naročito kod pacijenata sa pozitivnom istorijom tumora mokraćne bešike i kod pacijenata sa multifokalnim tumorima gornjeg urotelijuma [74, 96, 135]. Radiografiju pluća, kompjuterizovanu tomografiju (CT) abdomena i male karlice treba izvoditi na svakih 6 meseci u prve dve godine nakon operacije a nakon tog perioda jednom godišnje [74, 135].

Uprkos značajnom poboljšanju endourološke tehnologije, praćenje pacijenata kojima je učinjena konzervirajuća operacija je otežano s obzirom da su često potrebne minimalno invazivne procedure. Kod pacijenata kod kojih je učinjena poštedna operacija, ipsilateralna endoskopija se preporučuje svakih 6 meseci tokom prve dve godine nakon operacije a onda jednom godišnje kod pacijenata bez recidiva [96, 136]. Scintigrafiju kostiju treba izvoditi jedino ukoliko postoji bol u kostima ili povišen nivo alkalne fosfataze [96].

Slika 4. Algoritam za dijagnostiku i lečenje tumora gornjeg urotelijuma.



CT - kompjuterizovana tomografija; MDCTU - multidetektorska kompjuterizovana tomografija sa urografijom

II RADNE HIPOTEZE

1. Petogodišnje preživljavanje osoba sa malignim tumorom pijelona je veće u odnosu na osobe sa malignim tumorom uretera.
2. Patohistološki stadijum tumora gornjeg urotelijuma je nezavisni faktor rizika za nastanak tumora mokraćne bešike.
3. Veći rizik za nastanak tumora mokraćne bešike kod operisanih pacijenata zbog primarnog tumora gornjeg urotelijuma imaju žene, kao i osobe sa multiplim primarnim tumorom gornjeg urotelijuma i višim stadijumom primarnog tumora.

III CILJEVI

1. Utvrditi uticaj lokacije primarnog tumora gornjeg urotelijuma na pojavu recidiva bolesti i preživljavanje kod pacijenata lečenih radikalnom nefroureterektomijom.
2. Ispitati nezavisne faktore rizika za nastanak tumora mokraćne bešike kod operisanih pacijenata zbog primarnog tumora gornjeg urotelijuma.
3. Analizirati preživljavanje pacijenata sa malignim tumorom mokraćne bešike koji su prethodno operisani zbog malignog tumora gornjeg urotelijuma.

IV PACIJENTI I METODE

4-1. Tip studije

Sprovedena je kohortna retrospektivna studija u koju su uključeni pacijenti operisani zbog tumora gornjeg urotelijuma.

4-2. Mesto i period istraživanja

Studijsku kohortu je činilo 189 pacijenata operisanih zbog tumora gornjeg urotelijuma u Klinici za urologiju Kliničkog centra Srbije u period od 1999-2009. godine.

4-3. Selekcija ispitanika i instrumenti merenja

Inicijalno lečenje kod svih pacijenata je bilo hirurško i podrazumevalo je radikalnu nefroureterektomiju i konzervirajuću operaciju tumora gornjeg urotelijuma.

U studijsku kohortu, u kojoj je ispitivan uticaj lokacije primarnog tumora gornjeg urotelijuma na pojavu recidiva bolesti i preživljavanje, uključeni su samo pacijenti kojima je učinjena radikalna nefroureterektomija. Iz studijske kohorte su isključeni pacijenti koji su prethodno podvrgnuti radikalnoj cistektomiji, preoperativnoj hemioterapiji i pacijenti koji su prethodno imali kontralateralni tumor gornjeg urotelijuma. Tako da je konačnu studijsku populaciju činilo 133 pacijenta. Podaci su dobijeni retrospektivnom analizom istorija bolesti pacijenata operisanih od tumora gornjeg urotelijuma u periodu od 1999-2009. Pacijenti su i telefonski kontaktirani u slučaju nepotpune dokumentacije. Na osnovu lokacije dominantnog tumora učinjena je stratifikacija tumora gornjeg urotelijuma na tumore bubrežne karlice (pijelon) i tumore uretera. Lezija sa najvišim patohistološkim stadijumom je predstavljala dominantnu leziju (tumor). Kod multifokalnih tumora gornjeg urotelijuma istog patohistološkog stadijuma, tumor višeg patohistološkog gradusa je označen kao dominantan tumor. Multifokalnost je bila definisana kao prisustvo dva ili više tumora u isto vreme na bilo kom delu gornjeg urinarnog trakta.

Svi tumori gornjeg urotelijuma su bili tranziciocelularni karcinomi različitog stepena maligniteta i stadijuma. Klasifikovani su u tri stepena maligniteta (G1, G2 i G3) prema WHO sistemu, i u četiri stadijuma razvića (T1-T4) prema TNM klasifikaciji [86, 87].

Kada je u pitanju region svi pacijenti su podeljeni u dve grupe, na one koji potiču iz regiona BEN i one iz drugih regiona. Region je označen kao područje BEN ukoliko su najmanje tri bolesnika iz tog regiona prijavljena registru bolesnika za BEN. U analizu su uključeni pacijenti sa stalnim prebivalištem u području BEN ili ne endemskom području od njihovog rođenja do kraja praćenja.

Srednje vreme praćenja za ovu kohortu ispitanika je iznosilo 35 meseci. Rutinska kontrola pacijenata podrazumevala je fizikalni pregled i cistoskopiju svaka 3 meseca tokom prve godine i na 6-12 meseci nakon tog perioda. Pod recidivom bolesti označena je pojava lokalnog recidiva tumora, pojava tumora u mokraćnoj bešici, pojava metastaza u regionalnim limfnim žlezdama i pojava udaljenih metastaza. Uzrok smrti je određivao ordinirajući lekar, međutim većina pacijenata kod kojih je uzrok smrti bio tumor gornjeg urotelijuma su imali progresiju bolesti, široko raširene metastaze u trenutku smrti.

U nastavku analize iz studijske kohorte smo isključili pacijente sa prethodnom istorijom tumora mokraćne bešike, kao i pacijente koji su u trenutku operacije tumora gornjeg urotelijuma imali i tumor mokraćne bešike kako bismo identifikovali nezavisne faktore rizika za nastanak malignog tumora mokraćne bešike. Pored pacijenata kojima je učinjena radikalna nefroureterektomija u ovu studijsku kohortu smo uključili i pacijente kojima je učinjena konzervirajuća operacija tumora gornjeg urotelijuma. Studijsku grupu je činilo 92 pacijenta, period od 1999-2008. godine. Svi pacijenti ove kohorte su podeljeni u dve grupe, oni koji su dobili tumor mokraćne bešike nakon operacije primarnog tumora gornjeg urotelijuma (20) i one koji nisu razvili tumor mokraćne bešike (72). Srednje vreme praćenja za ovu kohortu iznosilo je 39,5 meseci. Pojava tumora mokraćne bešike nakon operacije primarnog tumora gornjeg urotelijuma ispitivana je u odnosu na sledeće karakteristike studijske populacije: uzrast, pol, region u kome živi pacijent, stranu koju zahvata primarni tumor gornjeg urotelijuma, bubrežnu funkciju prilikom postavljanja

dijagnoze tumora gornjeg urotelijuma, lokaciju primarnog tumora (pijelon, ureter, pijelon i ureter), multiplost tumora gornjeg urotelijuma, veličinu primarnog tumora, patohistološki gradus i stadijum tumora gornjeg urotelijuma, limfovaskularnu invaziju (mikroskopski), prisustvo metastaza u regionalnim limfnim čvorovima i prisustvo udaljenih metastaza, kao i u odnosu na tip operativnog lečenja. Bubrežna funkcija je određivana na osnovu vrednosti serumskog kreatinina (vrednosti iznad 130 mmol/l su označene kao bubrežna insuficijencija). Adjuvantnu hemioterapiju (Cisplatina) primili su samo pacijenti sa pT3 i pT4 stadijumom bolesti.

Kod 10 pacijenata (10,8%) je učinjena otvorena konzervirajuća operacija. Resekcija tumora sa delom uretera i ureterocistostomija kod 3 pacijenta i resekcija tumora sa delom uretera i ureterorafija kod 7 pacijenata. U svim slučajevima linija resekcije je bila negativna. Selekcija pacijenata za konzervirajuću operaciju je sprovedena na osnovu sledećih kriterijuma: oslabljena bubrežna funkcija udružena sa BEN, solitarni bubreg i komorbiditet.

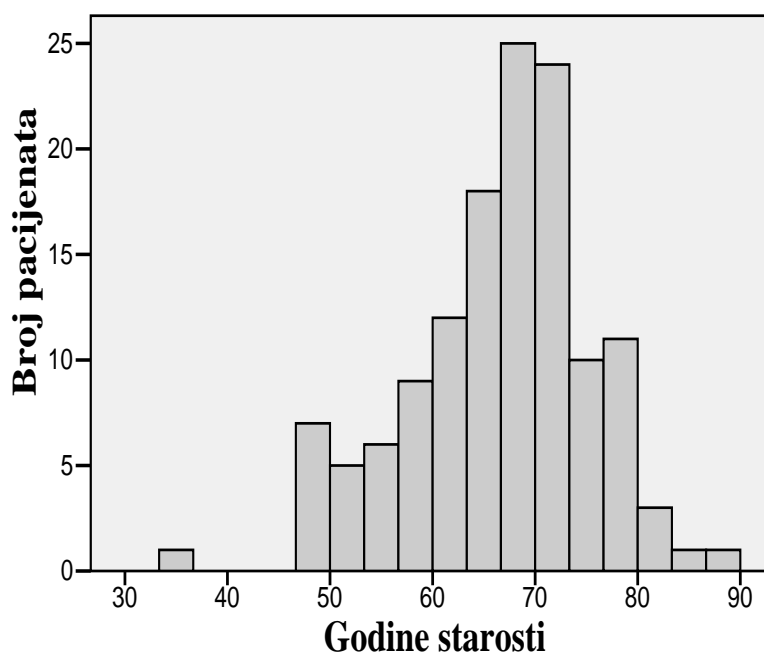
4-4. Statistička analiza

U statističkoj obradi demografskih, kliničkih i patohistoloških karakteristika korišćen je X^2 test ili T-test. Analiza preživljavanja rađena je prema Kaplan-Meier-ovoj metodi, a za testiranje značajnosti razlike između nivoa jedne varijable korišćen je Log-Rank test. Pacijenti su praćeni od trenutka operacije (vreme 0) do pojave recidiva bolesti i do smrtnog ishoda. Univarijantna i multivarijantna analiza (Koksov regresioni model) su korišćene kako bi se odredio uticaj primarne lokacije tumora na pojavu recidiva (bilo koji recidiv, recidiv u mokraćnoj bešici, ostali recidivi izuzev mokraćne bešike) i kancer specifičnog preživljavanja (pacijenti kod kojih je uzrok smrti bio tumor gornjeg urotelijuma su imali progresiju bolesti, široko raširene metastaze u trenutku smrti) nakon radikalne nefroureterektomije. U identifikaciji faktora povezanih sa nastankom tumora mokraćne bešike sprovedena je univarijantna i multivarijantna analiza (Logistički regresioni model). Za sve navedene testove definisan je nivo značajnosti od 95% ($P < 0,05$).

V REZULTATI

5-1. Prognostički značaj lokacije primarnog tumora gornjeg urotelijuma

Studijsku kohortu je činilo 133 pacijenata od kojih je 88 (66,2%) imalo tumor pijelona dok je 45 (33,8%) imalo tumor uretera. Prosečna starost pacijenata sa tumorom pijelona iznosila je 66,7 godina, dok sa tumorom uretera je iznosila 66,6 godina. Najstariji pacijent je imao 88, a najmlađi 36 godina. Najviše pacijenata je bilo u šestoj i sedmoj deceniji života, grafikon 1.



Grafikon 1. Starosna dob pacijenata sa tumorom gornjeg urotelijuma

Srednje vreme praćenja nakon operacije primarnog tumora gornjeg urotelijuma iznosilo je 35 (2-113) meseci. Kliničke, demografske i patohistološke karakteristike ove studijske kohorte stratifikovane u odnosu na lokaciju primarnog tumora gornjeg urotelijuma, prikazane su u Tabelama 2 i 3.

Tabela 2. Kliničke i demografske karakteristike studijske kohorte stratifikovane u odnosu na lokaciju tumora gornjeg urotelijuma

Karakteristike	Lokacija tumora, n (%)		
	Pijelon	Ureter	P vrednost*
Starost (godine), srednja vrednost \pm SD	66,7 \pm 8,9	66,6 \pm 8,9	0,70†
Pol			0,69
Muško	52 (59,1)	25 (55,5)	
Žensko	36 (40,9)	20 (45,5)	
Strana			0,054
Desno	60 (68,2)	23 (51,1)	
Levo	28 (31,8)	22 (48,9)	
Područje BEN			0,036
Da	40 (45,5)	12 (26,6)	
Ne	48 (54,5)	33 (73,4)	
Prethodna istorija ne-mišićno invazivnog tumora mokraćne bešike			0,006
Ne	75 (85,3)	29 (64,4)	
Da	13 (14,7)	16 (35,6)	
Total	88 (66,2)	45 (33,8)	-

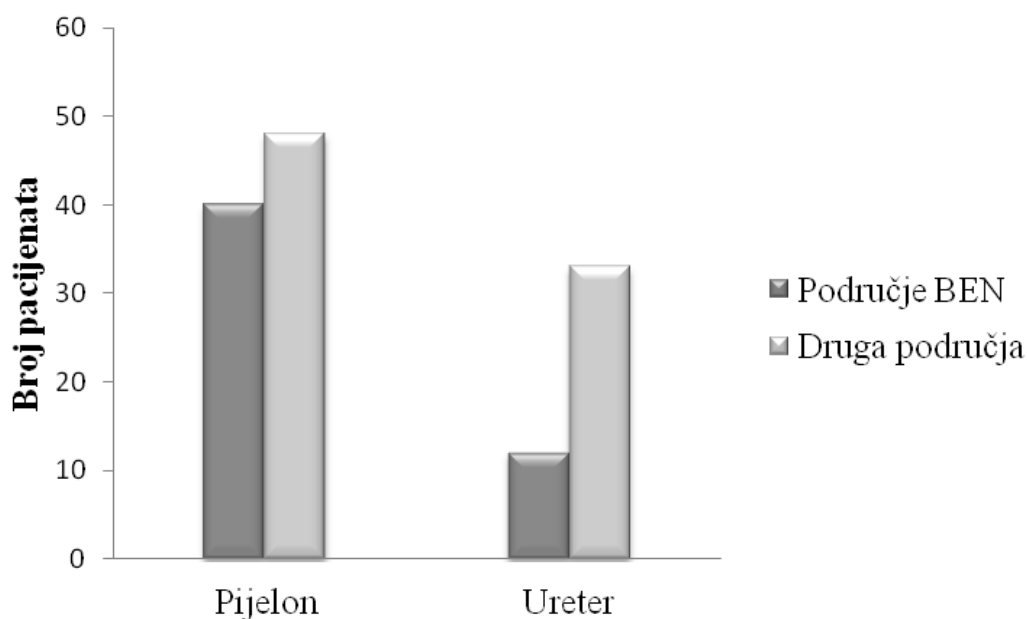
*P vrednost za X^2 testa; †P vrednost za T test; BEN- balkanska endemska nefropatija

Tabela 3. Patohistološke karakteristike studijske kohorte stratifikovane u odnosu na lokaciju tumora gornjeg urotelijuma

Karakteristike	Lokacija tumora, n (%)		
	Pijelon	Ureter	P vrednost*
Multiplost tumora			0,019
Unifokalan	63 (71,6)	23 (51,1)	
Multifokalan	25 (28,4)	22 (48,9)	
Gradus tumora			0,014
G1	5 (5,7)	9 (20,0)	
G2	19 (21,6)	13 (28,9)	
G3	64 (72,7)	23 (51,1)	
Stadijum tumora			0,016
Ta	1 (1,2)	0 (0)	
T1	5 (5,7)	3 (6,7)	
T2	17 (19,3)	21 (46,7)	
T3	54 (61,3)	16 (35,5)	
T4	11 (12,5)	5 (11,1)	
Metastaze u limfnim čvorovima			0,500
Negativne (pNo/pNx)	84 (95,5)	44 (97,7)	
Pozitivne (pN+)	4 (4,5)	1 (2,3)	
Limfovaskularna invazija			<0,001
Negativna	26 (29,5)	29 (64,4)	
Pozitivna	62 (70,5)	16 (35,6)	
Total	88 (66,2)	45 (33,8)	-

*P vrednost za X^2 testa

Kada je učinjeno poređenje tumora pijelona sa tumorima uretera nije nađena statistički značajna razlika u odnosu na sledeće karakteristike: starost, pol, metastaze u limfnim čvorovima i strana koju tumor zahvata. Pacijenti sa tumorima uretera su u većem procentu imali pozitivnu istoriju ne-mišićno invazivnog tumora mokraćne bešike u poređenju sa tumorima pijelona (36% vs. 15%), što je statistički značajno ($P=0,006$). Pacijenti iz područja BEN su u značajno većem ($P=0,036$) procentu imali tumor pijelona u odnosu na tumor uretera (45,5% vs. 26,6%), grafikon 2.

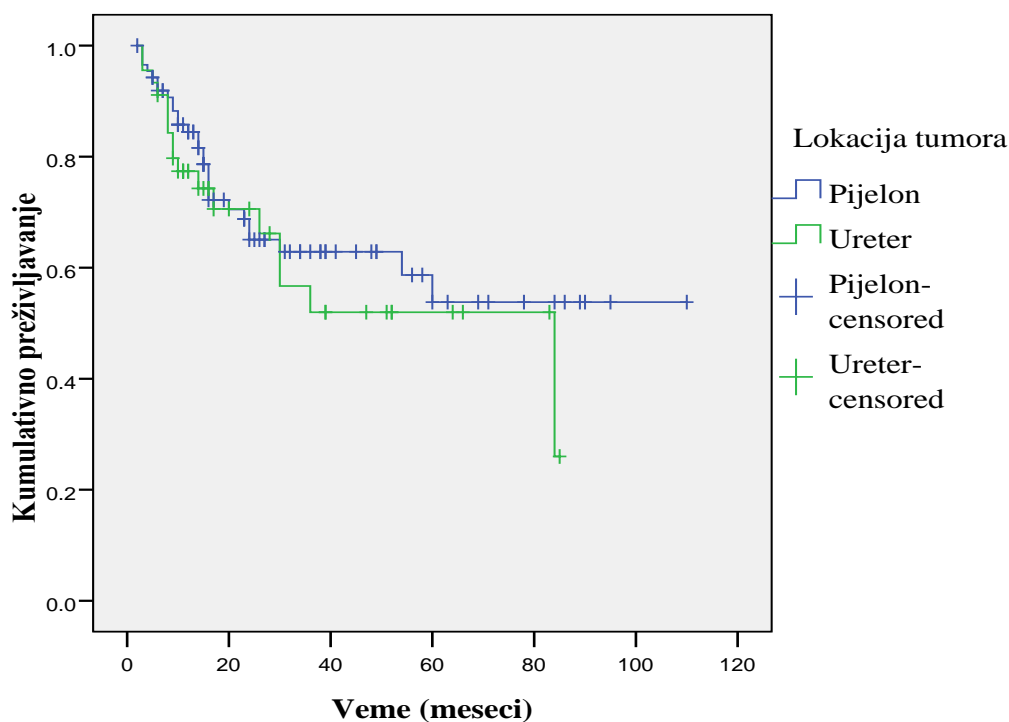


Grafikon 2. Geografska distribucija pacijenata u odnosu na lokaciju tumora

Zanimljivo je da su tumori pijelona bili višeg patohistološkog stadijuma u poređenju sa tumorima uretera, što je statistički značajno ($P=0,016$). Naime, 73,8% tumora pijelona su bili prezentovani kao lokalno uznapredovali tumori (T3/T4 stadijum bolesti), dok je 46,6% tumora uretera bilo uznapredovalog stadijuma (T3/T4). Takođe, pacijenti sa tumorom

pijelona su imali značajno veći ($P=0,014$) patohistološki gradus bolesti u poređenju sa pacijentima koji su imali tumor uretera (72,5% vs. 51,1%).

Recidiv bolesti (ponovno javljanje bolesti) je nastao kod 45 (33,8%) pacijenata sa petogodišnjim preživljavanjem bez pojave recidiva od 66%. Nije bilo statistički značajne razlike u pojavi recidiva bolesti između pacijenata sa tumorom pijelona i pacijenata sa tumorom uretera (Log-Rank test: $P=0,4$) (Grafikon 3). Prosečno preživljavanje bez pojave recidiva bolesti pacijenata sa tumorom pijelona je bilo $69,59 \pm 6,12$ meseci (95% interval poverenja od 57,61-81,58), dok je za pacijente sa tumorom uretera iznosilo $52,24 \pm 6,22$ meseci (95% interval poverenja od 40,05-64,42). Medijana je iznosila $84,00 \pm 33,4$ (95% interval poverenja od 18,52-149,47).



Grafikon 3. Ukupno preživljavanje pacijenata bez pojave recidiva bolesti nakon nefroureterektomije u odnosu na lokaciju primarnog tumora gornjeg urotelijuma

Univarijantnom analizom je dobijeno da su patohistološki stadijum tumora (HR, 2,24; 95% CI, 1,11–4,55; P=0,025), multiplost tumora (HR, 2,34; 95% CI, 1,29–4,2; P=0,005), prethodna istorija ne-mišićno invazivnog tumora mokraćne bešike (HR, 2,66; 95% CI, 1,45–4,81; P=0,002) i demografske karakteristike (HR, 2,71 iz regiona BEN vs. ne-BEN region 95% CI, 1,34–5,47; P=0,006) začajno povezani sa nastankom recidiva bolesti (Tabela 4). U model multivarijantne analize uključene su sve varijable bez obzira na nivo značajnosti. Multivarijantnom analizom je dobijeno da su patohistološki stadijum tumora (HR, 2,46; 95% CI 1,04–5,84; P=0,04) i demografske karakteristike (HR, 2,86 iz regiona BEN vs. ne-BEN region 95% CI, 1,37–5,98; P=0,005) nezavisni faktori značajno povezani sa nastankom recidiva bolesti (Tabela 5).

Lokacija primarnog tumora gornjeg urotelijuma nije povezana sa pojavom recidiva bolesti, što je prikazano univarijantnom (HR, 1,29; 95% CI, 0,71-2,36; P=0,46) i multivarijantnom analizom (HR, 1,04; 95% CI, 0,52-2,07; P=0,90).

Tabela 4. Univarijantna analiza (Koksov regresioni model) uticaja različitih kliničkih i patohistoloških karakteristika primarnog tumora gornjeg urotelijuma na pojavu recidiva bolesti kod pacijenata kojima je učinjena nefroureterektomija

Karakteristike	Univarijantna analiza		
	HR	95%CI	P*
Starost (godine) (<60 vs. >60)	1,14	0,51-2,56	0,75
Pol (muško vs. žensko)	1,20	0,67-2,16	0,54
Područje BEN (da vs. ne)	2,71	1,34-5,47	0,006
Istorija ne-mišićno invazivnog tumora bešike (ne vs. da)	2,64	1,45-4,81	0,002
Lokacija (pijelon vs. ureter)	1,29	0,71-2,36	0,46
Multiplost tumora (unifokalan vs. multifikalan)	2,34	1,29-4,20	0,005
Gradus tumora (G1 ili G2 vs. G3)	1,15	0,60-2,21	0,66
Stadijum tumora (\leq pT2 vs. \geq pT3)	2,24	1,11-4,55	0,025
Metastaze u limfnim čvorovima (pNo/pNx vs. pN+)	0,94	0,13-6,91	0,95
Limfovaskularna invazija (ne vs. da)	1,47	0,79-2,75	0,22

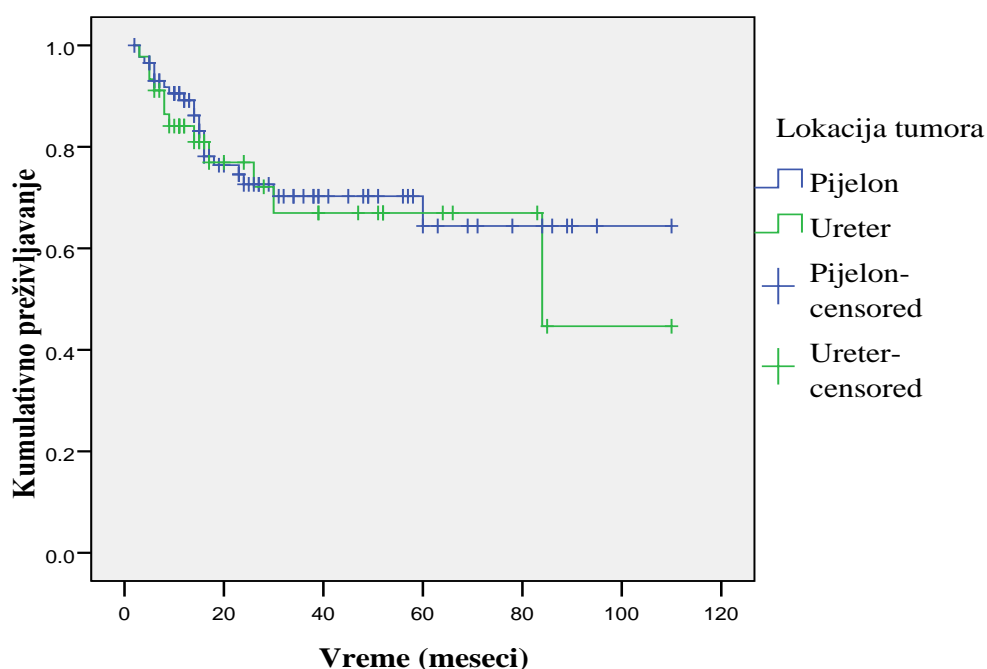
*P vrednost univarijantne analize, CI-interval poverenja, HR-hazard ratio

Tabela 5. Multivarijantna analiza (Koksov regresioni model) uticaja razlicitih klinickih i patohistoloskih karakteristika primarnog tumora gornjeg urotelijuma na pojavu recidiva bolesti kod pacijenata kojima je ucinjena nefroureterektomija

Karakteristike	Multivarijantna analiza		
	HR	95%CI	P*
Starost (godine) (<60 vs. >60)	0,97	0,43-2,20	0,95
Pol (muško vs. žensko)	1,13	0,61-2,11	0,69
Područje BEN (da vs. ne)	2,86	1,37-5,98	0,005
Istorija ne-mišićno invazivnog tumora bešike (ne vs. da)	1,75	0,85-3,61	0,12
Lokacija (pijelon vs. ureter)	1,04	0,52-2,07	0,90
Multiplost tumora (unifokalan vs. multifokalan)	1,68	0,82-3,46	0,15
Gradus tumora (G1 ili G2 vs. G3)	0,67	0,29-1,56	0,35
Stadijum tumora (\leq pT2 vs. \geq pT3)	2,46	1,04-5,84	0,04
Metastaze u limfnim čvorovima (pNo/pNx vs. pN+)	1,20	0,15-9,54	0,86
Limfovaskularna invazija (ne vs. da)	1,06	0,45-2,51	0,88

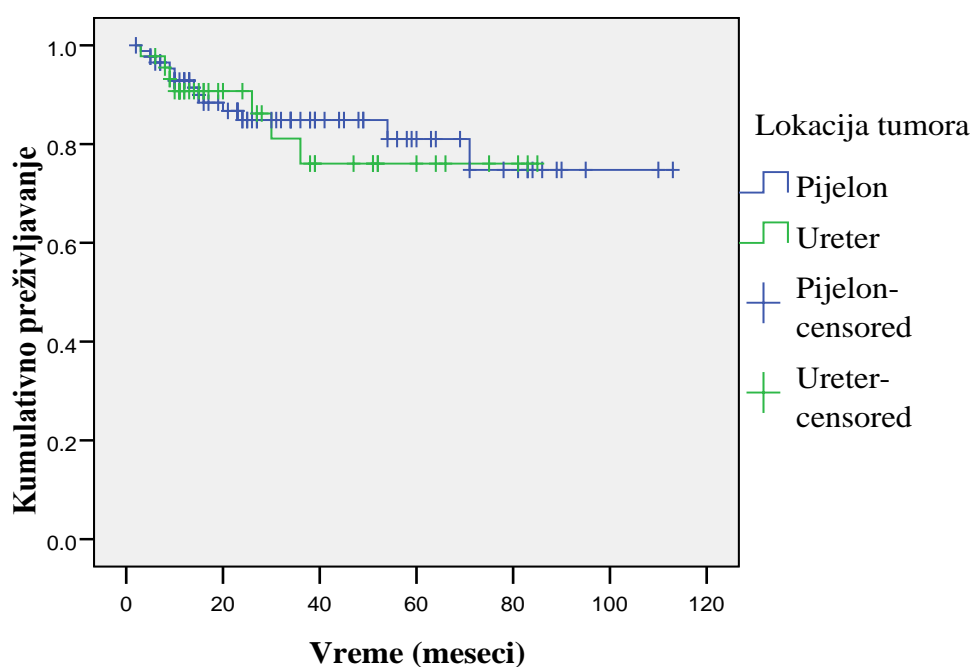
*P vrednost multivarijantne analize, CI-interval poverenja, HR-hazard ratio

Pojava recidiva bolesti u mokraćnoj bešici predstavlja najčešće mesto pojave recidiva bolesti nakon operacije tumora gornjeg urotelijuma. Kod 21 (23,8%) pacijenta sa tumorom pijelona i kod 12 (26,6%) pacijenta sa tumorom uretera je nakon operacije nastao tumor u mokraćnoj bešici. Ukupno petogodišnje preživljavanje bez pojave recidiva u mokraćnoj bešici iznosilo je 76%. Kaplan-Meier analizom je dokazano da ne postoji značajna razlika u pojavi recidiva bolesti u mokraćnoj bešici kada uporedimo pacijente sa tumorom pijelona i pacijente sa tumorom uretera (Log-Rank test: $P=0,62$) (Grafikon 4). Prosečno preživljavanje bez pojave recidiva u mokraćnoj bešici kod pacijenata sa tumorom pijelona iznosilo je $79,65 \pm 5,93$ meseci (95% interval poverenja od 67,01-90,29), dok je za pacijente sa tumorom uretera iznosilo $72,79 \pm 8,86$ meseci (95% interval poverenja od 55,42-90,17).



Grafikon 4. Ukupno preživljavanje pacijenata bez pojave recidiva bolesti u mokraćnoj bešici nakon nefroureterektomije u odnosu na lokaciju primarnog tumora gornjeg urotelijuma

Recidiv bolesti koji nije zahvatio mokraćnu bešiku, tačnije recidiv u regionalnim limfnim čvorovima i udaljene metastaze su bili prisutni kod 13 (14,7%) pacijenta sa tumorom pijelona i kod 7 (15,5%) pacijenata sa tumorom uretera. Ukupno petogodišnje preživljavanje bez pojave recidiva bolesti (regionalni limfni čvorovi i udaljene metastaze) za ovu kohortu iznosilo je 85,6%. Kaplan-Meier analizom je dokazano da ne postoji značajna razlika u pojavi recidiva bolesti (regionalni limfni čvorovi i udaljene metastaze) kada uporedimo pacijente sa tumorom pijelona i pacijente sa tumorom uretera (Log-Rank test: $P=0,748$) (Grafikon 5).



Grafikon 5. Ukupno preživljavanje pacijenata bez pojave recidiva bolesti u regionalnim limfnim žlezdama i udaljene metastaze nakon nefroureterektomije u odnosu na lokaciju primarnog tumora gornjeg urotelijuma

5-2. Kancer specifično i ukupno preživljavanje kod pacijenata lečenih nefroureterektomijom

Petogodišnje kancer specifično preživljavanje za studijsku kohortu od 133 pacijenta iznosilo je 62%. Univarijantnom analizom je dobijeno da su patohistološki stadijum primarnog tumora (HR, 7,31; 95% CI, 2,25-23,7; P=0,001) i prisustvo metastaza u limfnim čvorovima (HR, 4,64; 95% CI, 1,61-13,4; P=0,004) faktori značajno povezani sa kancer specifičnim preživljavanjem (Tabela 6). U model multivarijantne analize uključene su sve varijable bez obzira na nivo značajnosti. Multivarijantnom analizom je dobijeno da su patohistološki stadijum primarnog tumora (HR, 8,04; 95% CI, 2,30-28,2; P=0,001) i prisustvo metastaza u limfnim čvorovima (HR, 4,73, 95% CI, 1,44-15,4; P=0,01) nezavisni prediktori značajno povezani sa kancer specifičnim preživljavanjem (Tabela 7).

Ukupno preživljavanje kod pacijenata sa stadijumom bolesti \leq pT2 je bilo značajno više (P=0,001, Log Rank test) u odnosu na pacijente sa stadijumom bolesti \geq pT3 (Grafikon 6). Prosečno preživljavanje kod pacijenata sa stadijumom bolesti \leq pT2 je 72,11 \pm 6,84 meseci (95% interval poverenja od 65,71-92,50). Medijana je iznosila 83,00 \pm 8,56 (95% interval poverenja od 66,21-99,78). Prosečno preživljavanje kod pacijenata sa stadijumom bolesti \geq pT3 je 51,70 \pm 5,25 meseci (95% interval poverenja od 41,42-61,98). Medijana je iznosila 38,00 \pm 5,13 (95% interval poverenja od 27,93-48,07).

Nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljavanju između pacijenata sa patohistološkim gradusom bolesti G1 ili G2 i pacijenata sa patohistološki gradusom bolesti G3 (P=0,335, Log Rank test) (Grafikon 7). Prosečno preživljavanje kod pacijenata sa patohistološkim gradusom bolesti G1 i G2 je iznosilo 63,34 \pm 7,65 meseci (95% interval poverenja od 48,35-78,34). Medijana je iznosila 64,00 \pm 9,48 (95% interval poverenja od 45,42-82,58). Prosečno preživljavanje kod pacijenata sa gradusom bolesti G3 je iznosilo 58,72 \pm 5,32 meseci (95% interval poverenja od 48,27-69,16). Medijana je iznosila 41,00 \pm 9,40 (95% interval poverenja od 22,57-59,43).

Tabela 6. Univarijantna analiza (Koksov regresioni model) uticaja različitih kliničkih i patohistoloških karakteristika primarnog tumora gornjeg urotelijuma na kancer specifično preživljavanje kod pacijenata kojima je učinjena nefroureterektomija

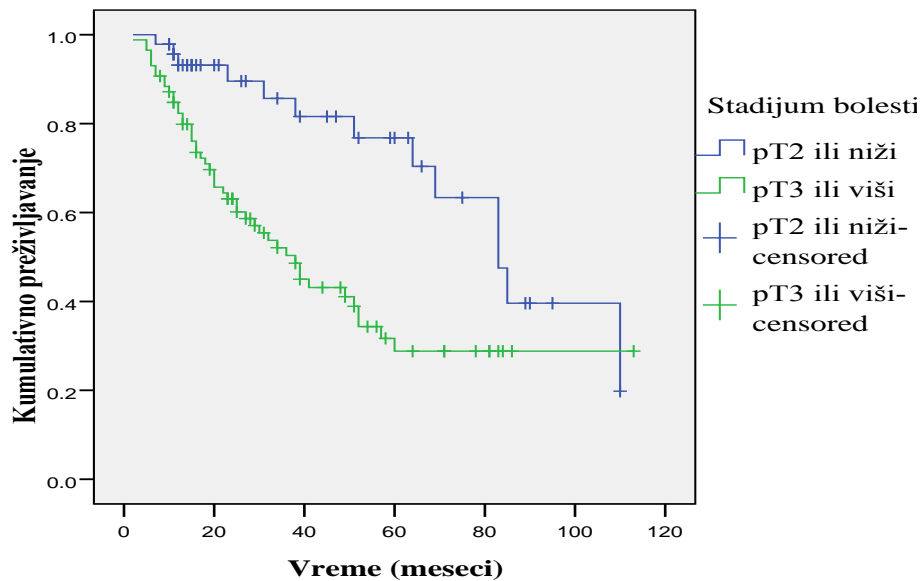
Karakteristike	Univarijantna analiza		
	HR	95% CI	P*
Starost (godine) (<60 vs. >60)	1,13	0,54-2,35	0,75
Pol (muško vs. žensko)	1,07	0,59-1,91	0,83
Područje BEN (da vs. ne)	1,08	0,60-1,95	0,79
Istorija ne-mišićno invazivnog tumora bešike (ne vs. da)	1,80	0,99-3,24	0,055
Lokacija (pijelon vs. ureter)	1,24	0,68-2,28	0,48
Multiplost tumora (unifokalan vs. multifikalan)	1,43	0,79-2,59	0,23
Gradus tumora (G1 ili G2 vs. G3)	1,52	0,72-3,19	0,26
Stadijum tumora (\leq pT2 vs. \geq pT3)	7,31	2,25-23,7	0,001
Metastaze u limfnim čvorovima (pNo/pNx vs. pN+)	4,64	1,61-13,4	0,004
Limfovaskularna invazija (ne vs. da)	1,21	0,64-2,26	0,56

*P vrednost univarijantne analize, CI-interval poverenja, HR-hazard ratio

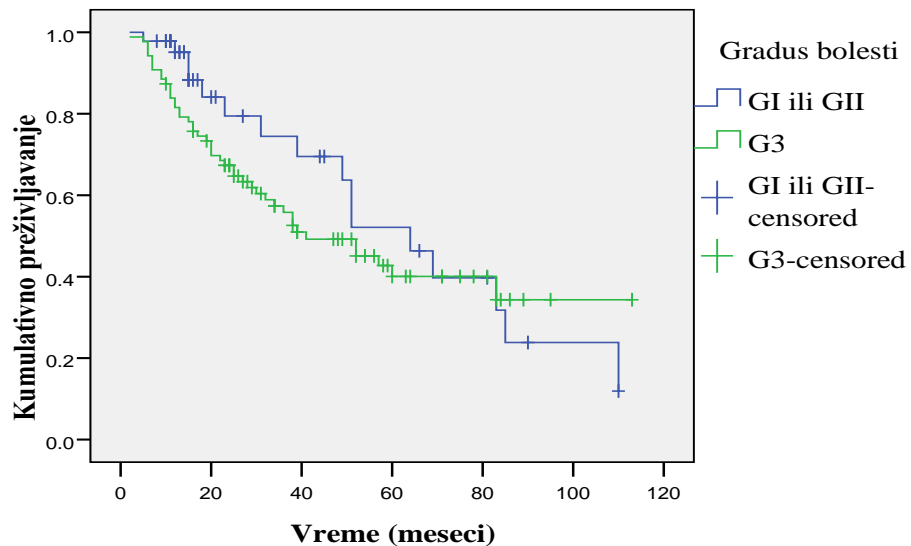
Tabela 7. Multivarijantna analiza (Koksov regresioni model) uticaja različitih kliničkih i patohistoloških karakteristika primarnog tumora gornjeg urotelijuma na kancer specifično preživljavanje kod pacijenata kojima je učinjena nefroureterektomija

Karakteristike	Multivarijantna analiza		
	HR	95% CI	P*
Starost (godine) (<60 vs. >60)	1,16	0,52-2,73	0,71
Pol (muško vs. žensko)	0,78	0,39-1,55	0,48
Područje BEN (da vs. ne)	1,55	0,81-2,97	0,18
Istorija ne-mišićno invazivnog tumora bešike (ne vs. da)	1,37	0,64-2,93	0,42
Lokacija (pijelon vs. ureter)	1,30	0,62-2,73	0,48
Multiplost tumora (unifokalan vs. multifokalan)	1,24	0,61-2,51	0,55
Gradus tumora (G1 ili G2 vs. G3)	1,01	0,39-2,57	0,98
Stadijum tumora (\leq pT2 vs. \geq pT3)	8,04	2,30-28,2	0,001
Metastaze u limfnim čvorovima (pNo/pNx vs. pN+)	4,73	1,44-15,4	0,010
Limfovaskularna invazija (ne vs. da)	0,74	0,33-1,64	0,45

*P vrednost multivarijantne analize, CI-interval poverenja, HR-hazard ratio

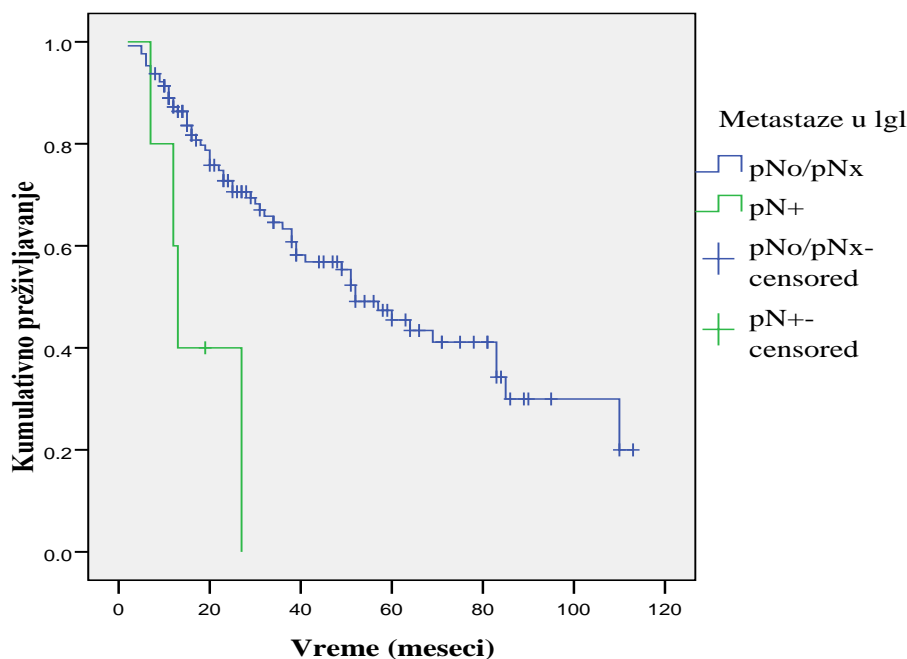


Grafikon 6. Ukupno preživljavanje pacijenata sa stadijumom bolesti \leq pT2 u odnosu na pacijente sa stadijumom bolesti \geq pT3



Grafikon 7. Ukupno preživljavanje pacijenata sa gradusom bolesti G1 i G2 u odnosu na pacijente sa gradusom bolesti G3

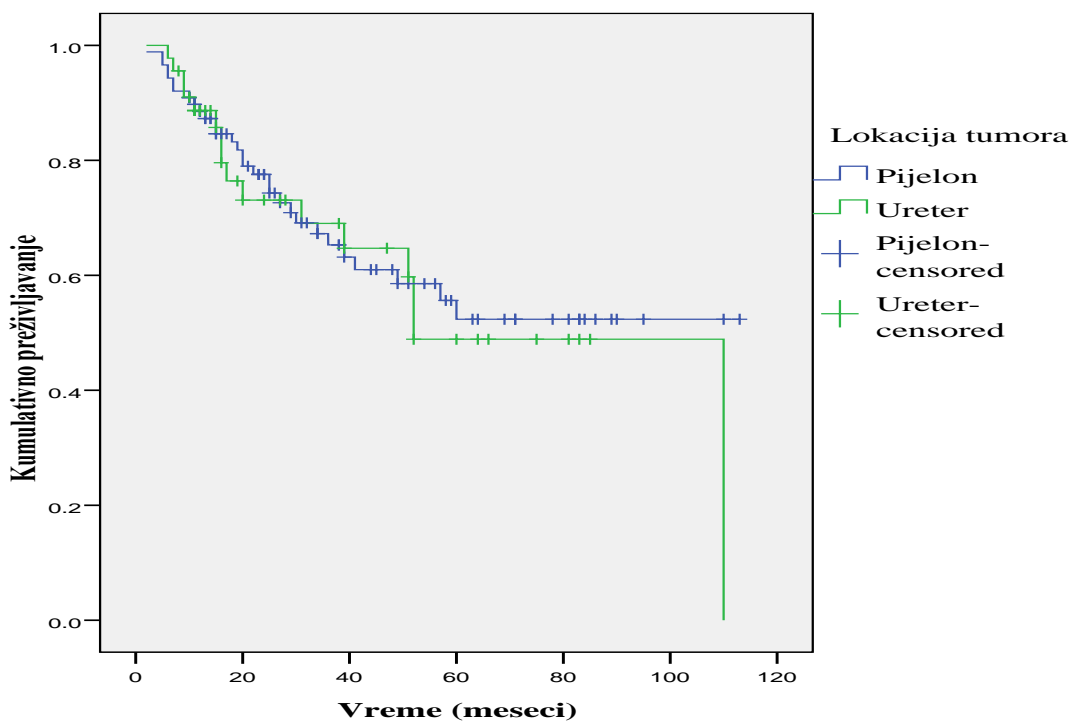
Ukupno preživljavanje pacijenata sa prisutnim metastazama u limfnim čvorovima pN+ je bilo značajno niže u odnosu na pacijente bez prisutnih metastaza u limfnim čvorovima pNo/pNx (P=0,003, Log Rank test) (Grafikon 8). Prosečno preživljavanje pacijenata sa prisutnim metastazama u limfnim čvorovima pN+ je $17,20 \pm 4,26$ meseci (95% interval poverenja od 8,84-25,55). Medijana je iznosila $13,00 \pm 1,09$ (95% interval poverenja od 10,85-15,15).



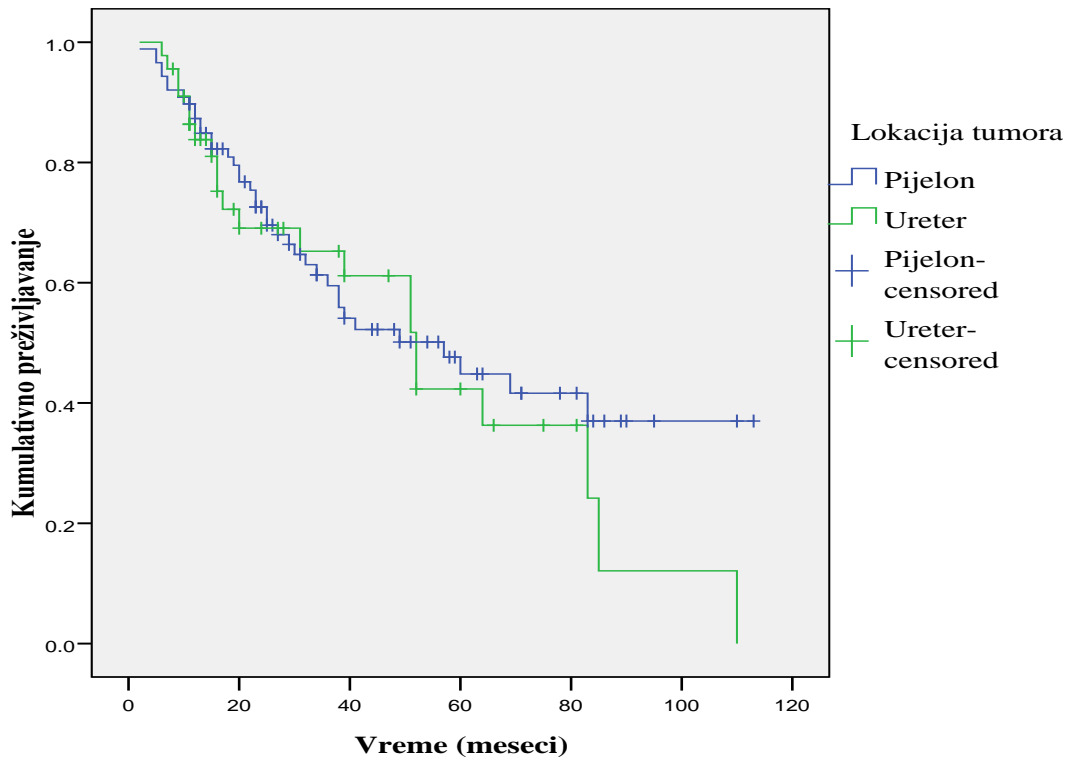
Grafikon 8. Ukupno preživljavanje pacijenata bez prisutnih metastaza u limfnim čvorovima u odnosu na pacijente sa metastazama u limfnim čvorovima

Nije bilo značajne razlike u kancer specifičnom preživljavanju (P=0,692, Log-Rank test) (Grafikon 9) kao ni u ukupnom preživljavanju (P=0,448, Log Rank test) (Grafikon 10),

kada smo uporedili pacijente sa tumorom pijelona i pacijente sa tumorom uretera. Prosečno kancer specifično preživljavanje pacijenata sa tumorom pijelona iznosilo je $72,13 \pm 5,74$ (95% interval poverenja od 60,88-83,37). Prosečno kancer specifično preživljavanje pacijenata sa tumorom uretera iznosilo je $68,47 \pm 8,28$ meseci (95% interval poverenja od 52,24-84,70). Medijana je iznosila $52,00 \pm 10,18$ (95% interval poverenja od 32,04-71,96). Prosečno ukupno preživljavanje pacijenata sa tumorom pijelona iznosilo je $62,44 \pm 5,47$ meseci (95% interval poverenja od 51,71-73,16). Medijana je iznosila $57,00 \pm 12,83$ (95% interval poverenja od 31,84-82,16). Prosečno ukupno preživljavanje pacijenata sa tumorom uretera iznosilo je $53,97 \pm 6,67$ meseci (95% interval poverenja od 40,88-67,06). Medijana je iznosila $52,00 \pm 10,77$ (95% interval poverenja od 38,72-65,28).



Grafikon 9. Kancer specifično preživljavanje pacijenata nakon nefroureterektomije u odnosu na lokaciju primarnog tumora gornjeg urotelijuma



Grafikon 10. Ukupno preživljavanje pacijenata nakon nefroureterektomije u odnosu na lokaciju primarnog tumora gornjeg urotelijuma

5-3. Identifikacija faktora rizika za nastanak tumora mokraćne bešike kod pacijenata operisanih zbog tumora gornjeg urotelijuma

Nakon što smo isključili pacijente sa prethodnom istorijom tumora mokraćne bešike, kao i pacijente koji su u trenutku operacije tumora gornjeg urotelijuma imali i tumor mokraćne bešike dobili smo studijsku populaciju od 92 pacijenta. Kako bismo procenili uticaj operativnog lečenja tumora gornjeg urotelijuma na kasniju pojavu tumora mokraćne bešike, u studijsku kohortu smo uključili pacijente kojima je sprovedena konzervirajuća operacija tumora gornjeg urotelijuma.

Kod 20 pacijenata (21,7%) je nastao tumor mokraćne bešike nakon operacije primarnog tumora gornjeg urotelijuma. Srednje vreme pojave tumora mokraćne bešike nakon operacije primarnog tumora gornjeg urotelijuma je iznosilo 16,35 meseci (od 3 do 84 meseci). Od tih 20 pacijenata koji su razvili tumor mokraćne bešike njih 17 (85%) je razvilo tumor u prve dve godine nakon operacije tumora gornjeg urotelijuma. Superficialni tumor mokraćne bešike je potvrđen kod 14 pacijenta (70%), dok je kod 6 pacijenta patohistološki verifikovana infiltracija mišićnog sloja mokraćne bešike. Kod četiri pacijenta je učinjena totalna cistektomija sa derivacijom urina, kod jednog je sprovedena hemioterapija a jedan pacijent je odbio lečenje.

Poređenja različitih kliničkih, demografskih, makroskopskih i patohistoloških karakteristika tumora gornjeg urotelijuma između pacijenata koji su razvili i onih koji nisu razvili tumor mokraćne bešike data su u tabelama 8 i 9.

Tabela 8. Kliničke i demografske karakteristike studijske populacije od 92 pacijenta u odnosu na nastanak tumora mokraćne bešike nakon operacije tumora gornjeg urotelijuma

Karakteristike	Pojava tumora mokraćne bešike, n (%)		
	DA	NE	P vrednost*
Starost, srednja vrednost \pm SD	64,4 \pm 10,7	66,3 \pm 9,3	0,548†
Pol			0,74
Muško	10 (20)	39 (80)	
Žensko	10 (23)	33 (77)	
Strana			0,15
Desno	11 (19)	47 (81)	
Levo	7 (22)	24 (78)	
Bilateralno	2 (66)	1 (34)	
Područje Balkanske endemske nefropatije			0,14
Da	5 (14)	31 (86)	
Ne	15 (27)	41 (73)	
Bubrežna funkcija			0,32
Normalna (SCr<130)	18 (24)	58 (76)	
Insuficijencija (SCr>130)	2 (12)	14 (88)	
Lokacija tumora			0,047
Pijelon	7 (15)	41 (85)	
Ureter	5 (20)	20 (80)	
Pijelon i ureter	8 (42)	11 (58)	
Tip operativnog lečenja			0,34
Nefroureterektomia	19 (23)	63 (77)	
Konzervirajuća operacija	1 (10)	9 (90)	
Total	20 (21,7)	72 (78,3)	-

*P vrednost za X^2 test; †P vrednost za T test; SCr-serumski kreatinin

Tabela 9. Makroskopske i patohistološke karakteristike populacije (92 pacijenta) u odnosu na nastanak tumora mokraćne bešike nakon operacije tumora gornjeg urotelijuma

Karakteristike	Pojava tumora mokraćne bešike, n (%)		
	DA	NE	P vrednost*
Makroskopski aspekt tumora			0,12
Proliferativni	1 (7)	14 (93)	
Infiltrativni	19 (25)	58 (75)	
Promer tumora veći od 3 cm			0,19
Da	13 (27)	35 (73)	
Ne	7 (16)	37 (84)	
Multiplost tumora			0,016
Unifokalan	12 (16)	61 (84)	
Multifokalan	8 (42)	11 (58)	
Gradus tumora			0,19
G1	0 (0)	10 (100)	
G2	5 (27)	13 (73)	
G3	15 (23)	49 (77)	
Stadijum tumora			0,3
T1	0 (0)	8 (100)	
T2	7 (20)	28 (80)	
T3	12 (25)	35 (75)	
T4	1 (50)	1 (50)	
Metastaze u limfnim čvorovima			0,45
Negativne (pNo/pNx)	20 (22%)	70 (78%)	
Pozitivne (pN+)	0 (0)	2 (100)	
Limfovaskularna invazija			0,16
Da	13 (27%)	34 (73%)	
Ne	7 (15%)	38 (85%)	
Total	20 (21,7)	72 (78,3)	-

*P vrednost za χ^2 test

Statistička značajnost je potvrđena kada je u pitanju multiplost ($P=0,016$) primarnog tumora gornjeg urotela. Od ukupno 19 pacijenata sa multiplim tumorima gornjeg urotelijuma 8 pacijenata (42%) je razvilo tumor mokraćne bešike. Poređenjem ostalih kliničkih i patohistoloških karakteristika nije nađena značajna razlika.

Kada je u pitanju uticaj izbora operativnog lečenja tumora gornjeg urotelijuma na nastanak tumora mokraćne bešike takođe nije potvrđena statistička značajnost ($P=0,34$). Prosečno preživljavanje pacijenata bez pojave recidiva tumora mokraćne bešike kojima je učinjena konzervirajuća operacija je iznosilo $100,66 \pm 10,68$ meseci (95% interval poverenja od 79,72-121,6). Prosečno preživljavanje pacijenata bez pojave recidiva tumora mokraćne bešike kojima je učinjena nefroureterektomija je iznosilo $79,89 \pm 5,59$ meseci (95% interval poverenja od 68,92-90,86). Prosečno ukupno preživljavanje pacijenata kojima je učinjena konzervirajuća operacija je iznosilo $72,06 \pm 15,27$ meseci (95% interval poverenja od 42,12-101,9). Prosečno ukupno preživljavanje pacijenata kojima je učinjena nefroureterektomija je iznosilo $65,69 \pm 5,19$ meseci (95% interval poverenja od 55,91-75,87). Medijana je iznosila $69,00 \pm 12,37$ (95% interval poverenja od 44,74-93,26).

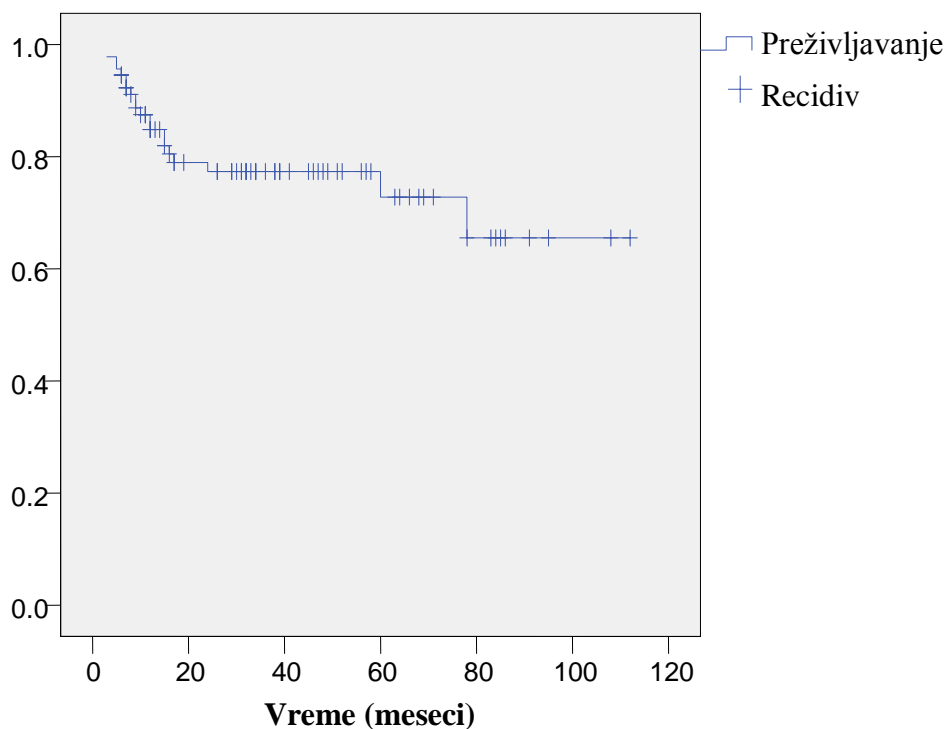
Kako bi se identifikovali faktori rizika za nastanak tumora mokraćne bešike kod pacijenata sa primarnim tumorom gornjeg urotelijuma učinjena je univarijantna analiza, Logistički regresioni model (Tabela 10). Prema rezultatima univarijantne analize multiplost primarnog tumora gornjeg urotelijuma je značajan faktor rizika za nastanak tumora mokraćne bešike ($RR=3,697$; 95% CI=1,229-11,1; $P=0,020$). Kada je u pitanju patohistološki stadijum primarnog tumora dobili smo rezultat koji je blizu statističke značajnosti ($RR=2,029$; 95% CI=0,892-4,613; $P=0,091$). U model multivarijantne analize uključene su sve varijable bez obzira na nivo značajnosti. Multivarijantnom analizom dobijeno je da multiplost tumora gornjeg urotelijuma predstavlja značajan nezavisan faktor rizika pojave tumora mokraćne bešike ($RR=3,52$; 95% CI=1,142-10,848; $P=0,028$).

Tabela 10. Univarijantna analiza (Logistička regresija) uticaja različitih kliničkih i patohistoloških karakteristika tumora gornjeg urotelijuma na pojavu tumora mokraćne bešike

Karakteristike	Univarijantna analiza		
	RR	95%CI	P*
Pol (muško vs. žensko)	1,182	0,438-3,186	0,741
Starost (godine) (<60 vs. >60)	0,724	0,225-2,329	0,588
Strana (levo vs. desno)	0,802	0,276-2,334	0,686
Područje BEN (da vs. ne)	2,268	0,744-6,914	0,150
Bubrežna f-ja (normalna vs. insuficijencija)	0,460	0,095-2,220	0,334
Lokacija (pijelon vs. ureter)	1,464	0,413-5,193	0,555
Multiplost (unifokalan vs. multifokalan)	3,697	1,229-11,119	0,020
Promer tumora (<3cm vs. >3cm)	0,509	0,182-1,425	0,199
Proliferativni vs. infiltrativni tumor (makroskopski)	4,586	0,565-37,223	0,154
Gradus tumora (G1 vs. G2 vs. G3)	1,708	0,708-4,123	0,234
Stadijum tumora (T1 vs. T2 vs. T3 vs. T4)	2,029	0,892-4,613	0,091
Limfovaskularna invazija (da vs. ne)	0,482	0,172-1,348	0,164
Udaljene metastaze (da vs. ne)	2,046	0,237-17,685	0,515
Tip operacije (konzervirajuća vs. nefroureterektomija)	2,046	0,323-22,811	0,358

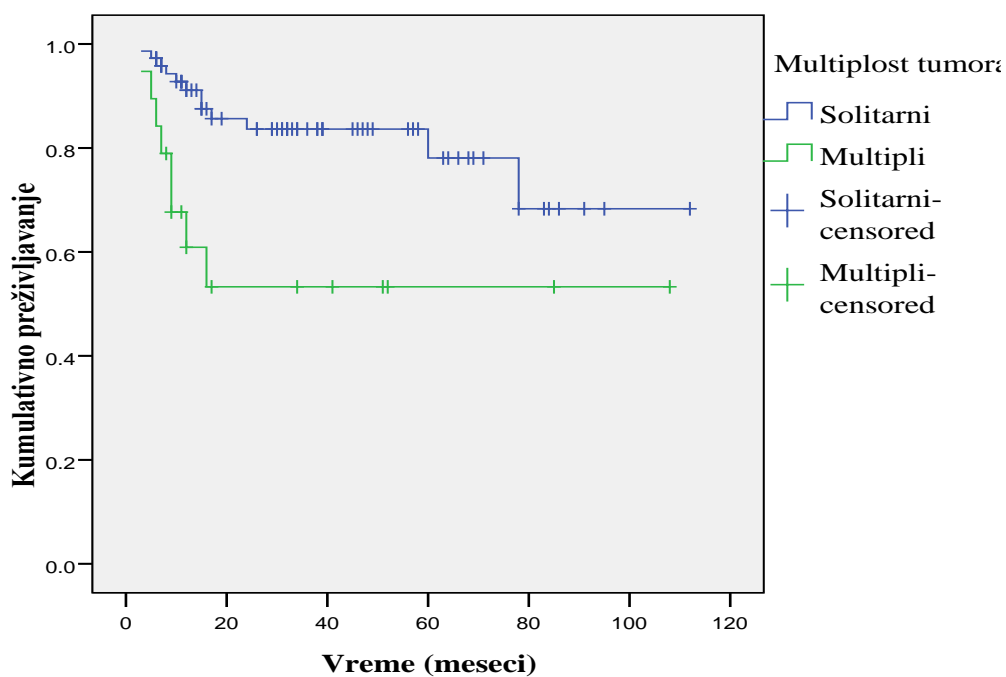
*P vrednost univarijantne analize; RR-relativni rizik; CI-interval poverenja

Ukupno preživljavanje pacijenata bez pojave tumora mokraćne bešike određivano je Kaplan-Meier-ovim metodom. Uzimano je vreme praćenja od trenutka operacije primarnog tumora gornjeg urotelijuma (vreme 0) do pojave tumora mokraćne bešike. Ukupno preživljavanje pacijenata bez recidiva tumora mokraćne bešike nakon godinu dana iznosilo je 85,8%, nakon tri godine 80%, nakon pet godina 79,3% i nakon sedam godina 78,3% (grafikon 11). Prosečno preživljavanje pacijenata bez recidiva tumora mokraćne bešike je iznosilo $84,25 \pm 5,52$ meseci (95% interval poverenja od 73,43-95,06).



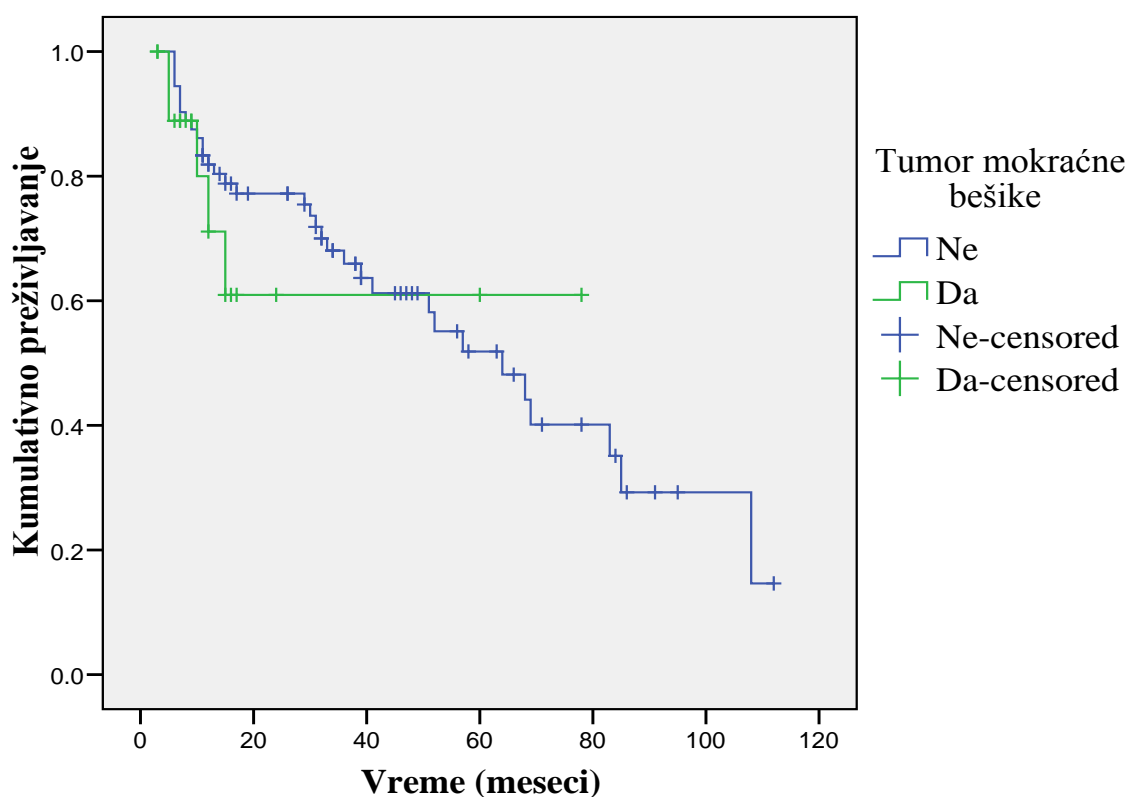
Grafikon 11. Ukupno preživljavanje pacijenata bez recidiva tumora mokraćne bešike

Ukupno preživljavanje pacijenata bez pojave tumora mokraćne beške praćeno je i u odnosu na već pomenute kliničke i patohistološke karakteristike tumora gornjeg urotelijuma. Statistička značajnost je pokazana kada je u pitanju multiplost tumora gornjeg urotelijuma ($P=0,006$, Log Rank, grafikon 12). Ukupno preživljavanje pacijenata bez pojave tumora mokraćne beške je značajno manje kod pacijenata sa multiplim primarnim tumorima gornjeg urotelijuma u poređenju sa pacijentima sa solitarnim tumorom gornjeg urotelijuma. Prosečno preživljavanje bez recidiva tumora mokraćne beške kod pacijenata sa solitarnim tumorom gornjeg urotelijuma iznosi $89,48 \pm 5,96$ meseci (95% interval poverenja od 77,79-101,17), dok kod pacijenata sa multiplim tumorima gornjeg urotelijuma je $61,70 \pm 12,29$ meseci (95% interval poverenja od 37,60-85,80).



Grafikon 12. Ukupno preživljavanje pacijenata bez recidiva tumora mokraćne beške u odnosu na multiplost primarnog tumora gornjeg urotelijuma

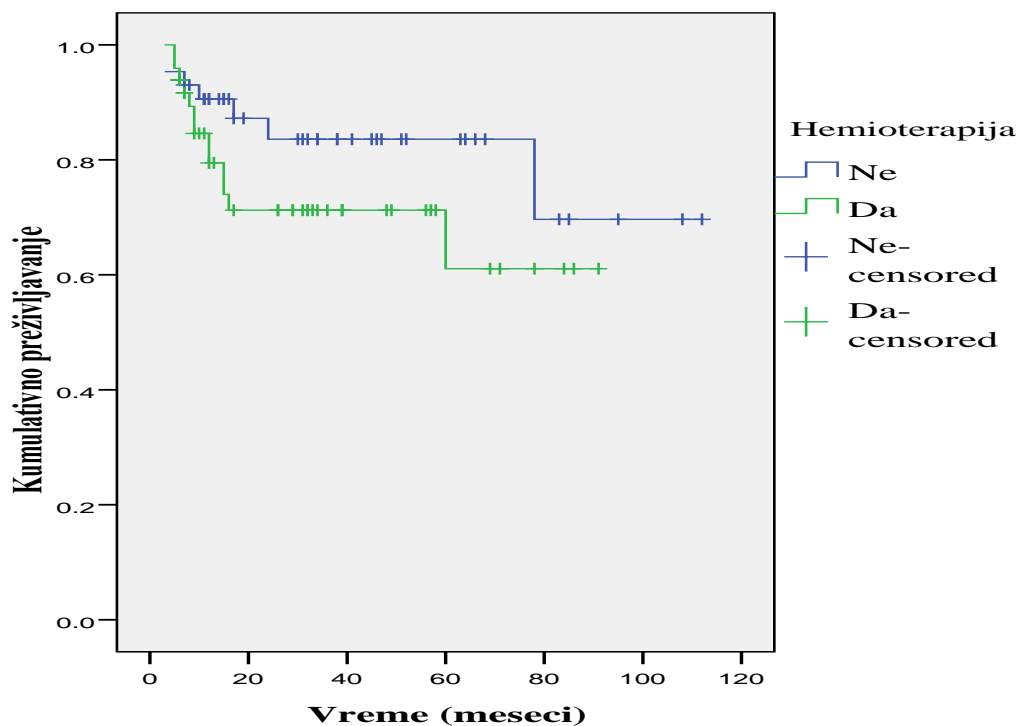
Ukupno petogodišnje preživljavanje za ovu kohortu je iznosilo 67%. Pojava tumora mokraćne bešike nakon operacije primarnog tumora gornjeg urotelijuma nije uticala na preživljavanje pacijenata ($P=0,66$, Log Rank test) (grafikon 13). Prosečno preživljavanje pacijenata bez recidiva tumora mokraćne bešike je $61,86 \pm 5,57$ meseci (95% interval poverenja od 50,93-72,79). Medijana je iznosila $64,00 \pm 11,32$ (95% interval poverenja 41,80-86,19). Prosečno preživljavanje pacijenata sa recidivom tumora mokraćne bešike je $51,57 \pm 9,63$ meseci (95% interval poverenja od 32,70-70,45).



Grafikon 13. Ukupno preživljavanje pacijenata koji su razvili tumor mokraćne bešike i onih koji nisu razvili tumor mokraćne bešike nakon operacije primarnog tumora gornjeg urotelijuma

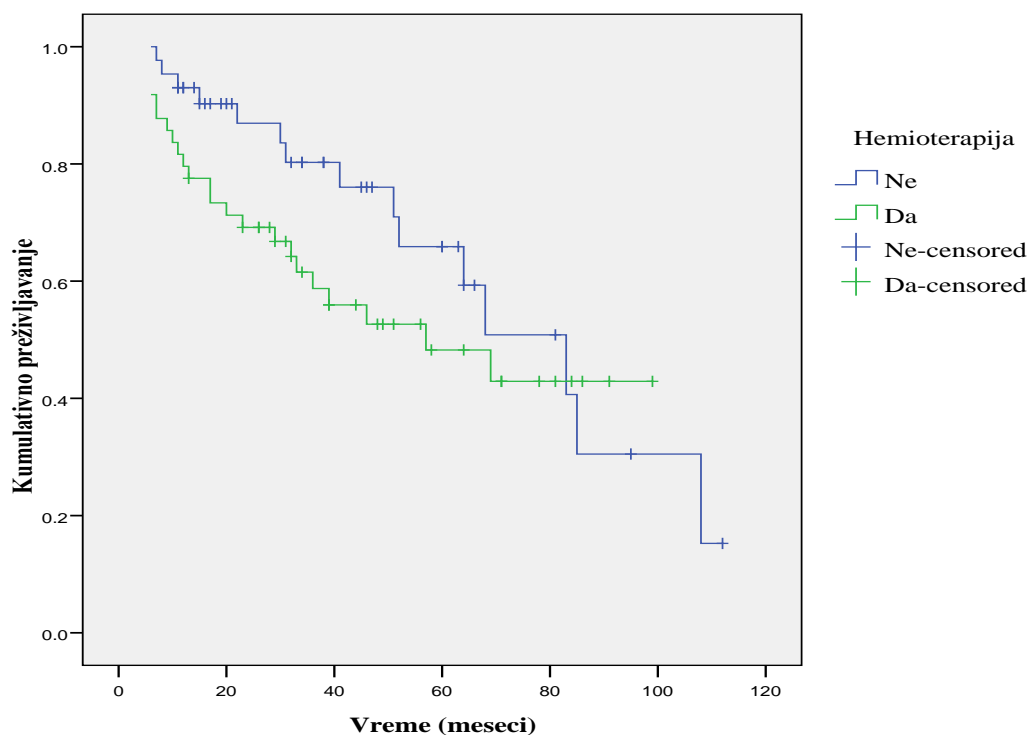
Tip operativnog lečenja nije uticao na kasniju pojavu recidiva bolesti u mokraćnoj bešici, takođe nije uticao na ukupno preživljavanje pacijenata sa primarnim tumorom gornjeg urotelijuma.

Adjuvantna kombinovana hemioterapija sa cisplatinom je ordinirana kod pacijenata sa pT3/pT4 stadijumom bolesti sa ili bez limfnovaskularne invazije. Nisu postojale značajne razlike u pojavi tumora mokraćne bešike nakon operacije tumora gornjeg urotelijuma između pacijenata koji su primali hemioterapiju (53,3%) i onih bez terapije (46,7%) (P=0,172, Log Rank) (Grafikon 14).



Grafikon 14. Ukupno preživljavanje pacijenata bez pojave tumora mokraćne bešike nakon operacije tumora gornjeg urotelijuma u odnosu na ordiniranu hemioterapiju

Nije postojala značajna razlika u ukupnom preživljavanju pacijenata kada smo uporedili pacijente koji su primili hemioterapiju sa pacijentima bez ordinirane terapije nakon operacije tumora gornjeg urotelijuma ($P=0,198$, Log Rank) (Grafikon 15). Prosečno preživljavanje pacijenata kojima nije ordinirana hemioterapija nakon operacije tumora gornjeg urotelijuma je iznosilo $71,35 \pm 6,97$ meseci (95% interval poverenja od 57,68-85,02). Medijana je iznosila $83,00 \pm 13,46$ (95% interval poverenja od 56,63-109,37). Prosečno preživljavanje pacijenata kojima je ordinirana hemioterapija nakon operacije tumora gornjeg urotelijuma je iznosilo $58,19 \pm 6,02$ meseci (95% interval poverenja od 46,39-69,99). Medijana je iznosila $57,00 \pm 19,09$ (95% interval poverenja od 19,58-94,42).



Grafikon 15. Ukupno preživljavanje 92 pacijenta nakon operacije tumora gornjeg urotelijuma u odnosu na ordiniranu hemioterapiju

DISKUSIJA

6-1. Uticaj lokacije primarnog tumora gornjeg urotelijuma na pojavu recidiva bolesti i preživljavanje kod pacijenata lečenih nefroureterektomijom

Nefroureterektomija sa odstranjivanjem dela zida mokraćne bešike oko ipsilateralnog orificijuma predstavlja zlatni standard u terapiji invazivnog tumora gornjeg urotelijuma [2]. Uprkos adekvatnom hirurškom tretmanu, značajan procenat pacijenata nakon operacije razvije lokalni ili udaljeni recidiv bolesti [2, 32, 137]. Upravo iz tih razloga neophodno je definisanje prognostičkih faktora kod pacijenata operisanih zbog tumora gornjeg urotelijuma. Time bi se obezbedila bolja strategija za postoperativni nadzor, kao i za praćenje pacijenata. Takođe dobili bi značajne informacije koje bi olakšale odluku o primeni adjuvantne terapije kod pacijenata koji su operisani zbog tumora gornjeg urotelijuma.

Uticaj lokacije tumora (pijelon u poređenju sa ureterom) na prognozu bolesti kod pacijenata sa tumorom gornjeg urotelijuma je još uvek predmet razmatranja. Tumori pijelona imaju bolju prognozu u odnosu na tumore uretera [46]. Pacijenti sa tumorima uretera imaju veći rizik od pojave lokalnog recidiva bolesti, kao i udaljenih metastaza [46].

Rezultati ove kohortne retrospektivne studije, sprovedene u tercijarnoj ustanovi, ukazuju da se tumori pijelona prezentuju sa značajno višim patohistološkim stadijumom i gradusom bolesti za razliku od tumora uretera. Tumori uretera su češće imali multifokalni karakter. Takođe, pacijenti sa tumorima uretera su u većem procentu imali pozitivnu istoriju karcinoma mokraćne bešike bez invazije mišićnog sloja, što je bilo statistički značajno. Bez obzira na ove razlike, ovom studijom nismo potvrdili prognostički značaj lokacije primarnog tumora gornjeg urotelijuma. Kod pacijenata kojima je učinjena radikalna nefroureterektomija lokacija primarnog tumora gornjeg urotelijuma nije uticala na kancer specifično preživljavanje, kao i na preživljavanje bez pojave recidiva bolesti. Naši rezultati

su u saglasnosti sa pojedinim prethodnim studijama [35, 46, 137]. U studiji Isbarna i saradnika koja je obuhvatila 2824 pacijenta lečenih radikalnom nefroureterektomijom pokazano je da pacijenti sa tumorima pijelona imaju viši stadijum bolesti i da češće daju metastaze u limfne žlezde. Ipak, multivarijantnom analizom nisu utvrdili da je lokacija tumora nezavisni prediktor kancer specifičnog preživljavanja [137]. Van der Poel i saradnici su u studiji od 149 pacijenata dokazali da tumori pijelona i tumori proksimalnog dela uretera češće rastu kroz mišićni sloj za razliku od tumora distalnog uretera [138].

Park i saradnici su pokazali prognostički značaj lokacije tumora u uretru samo kod pT3 stadijuma bolesti, sugerišući da bubrežni parenhim može imati zaštitnu ulogu kod pacijenata sa pT3 stadijumom tumora pijelona [46]. Ovi rezultati su potvrđeni od strane nedavne multicentrične studije u kojoj je demonstrirano da pacijenti sa tumorima uretera imaju značajno lošije preživljavanje [60]. Nasuprot ovim podacima, dve velike multicentrične studije su pokazale da se tumori pijelona prezentuju sa značajno višim patohistološkim stadijumom bolesti u poređenju sa tumorima uretera [33, 137]. Međutim ove dve studije nisu uspele da potvrde nezavisni prognostički značaj lokacije primarnog tumora gornjeg urotelijuma na kancer specifično preživljavanje i pojavu recidiva bolesti.

Hipoteza koja govori o lošijoj prognozi tumora uretera u odnosu na tumore pijelona zasniva se na činjenici da je ureter obavijen tankim slojem ureteralne adventicije koja ima bogatu vaskularizaciju i limfnu drenažu, što olakšava tumorsku invaziju i metastaziranje [138]. Pretpostavlja se da bubrežni parenhim i perihilarno masno tkivo, koje okružuje pijelon, mogu da funkcionišu kao barijera širenju tumora [46].

Rezultati naše studije su u suprotnosti sa navedenom hipotezom. Tumori uretera se u značajno manjem procentu prezentuju kao tumori višeg patohistološkog stadijuma pT3/pT4 u odnosu na tumore pijelona (46,6% u poređenju sa 73,8%). Tumori pijelona ostaju duže vreme asimptomatski, dok se tumori uretera dijagnostikuju ranije zbog manifestnije simptomatologije bolesti, usled opstrukcije lumena. Na ovaj način se mogu objasniti rezultati ove studije da i pored toga što se tumori pijelona prezentuju sa višim

patohistološkim stadijumima bolesti, ne postoje bitne razlike u kancer specifičnom preživljavanju i preživljavanju bez pojave metastaza.

Studije koje se bave ovim problemom su pre svega limitirane malim brojem pacijenata i nedostatkom multivarijantne analize. Multicentrične studije prevazilaze ove nedostatke. Međutim, osnovne limitacije multicentrilnih studija su nedostatak centralizovane patohistološke evaluacije i razlike u hirurškom tretmanu pacijenata sa tumorima gornjeg urotelijuma, što dodatno smanjuje statističku moć ovih studija.

U ovoj studiji ukupno petogodišnje kancer specifično preživljavanje iznosilo je 62%, dok je preživljavanje bez pojave recidiva bolesti iznosilo 66%. Ovi rezultati su u skladu sa skorašnjim studijama i ukazuju da radikalna nefroureterektomija može da dovede do dugotrajne kontrole bolesti čak i kod lokalno uznapredovale bolesti [33, 36, 46, 139].

Prema rezultatima multivarijantne analize nezavisni prediktori kancer specifičnog preživljavanja su: patohistološki stadijum bolesti (pT) i prisustvo metastaza u regionalnim limfnim žlezdama (N+). U ovoj studiji nismo utvrdili nezavisni prognostički značaj pozitivne limfovaskularne invazije, što je u suprotnosti sa pojedinim ranijim studijama [34, 39, 44]. Lehmann i saradnici su pokazali da postoji jasna korelacija između patohistološkog stadijuma i gradusa bolesti u odnosu na preživljavanje i pojavu recidiva bolesti [40]. Dokazali su da je petogodišnje preživljavanje za pacijente sa pTa stadijumom bolesti 96,1%, dok je za stadijum pT4 iznosilo 28,6%. Sa druge strane i svi pacijenti sa pT3 stadijumom bolesti nemaju istu prognozu. Zigeuner i saradnici su pokazali da pacijenti sa mikroskopskom invazijom parenhima imaju znatno bolje petogodišnje preživljavanje bez metastaza (92%) u poređenju sa makroskopskom invazijom okoline ili invazijom peripijeličnog masnog tkiva (8%), iako spadaju u isti stadijum pT3 [115].

U ovoj studiji pozitivna istorija tumora mokraćne bešike bez invazije mišićnog sloja je u značajno većem procentu bila zastupljena kod pacijenata sa tumorom uretera. Prema rezultatima univarijantne analize pozitivna istorija tumora mokraćne bešike signifikantno utiče na pojavu recidiva bolesti kod pacijenata kojima je učinjena radikalna nefroureterektomija. Iako je pozitivna istorija tumora mokraćne bešike bila značajno

zastupljenija kod pacijenata sa tumorima uretera to nije uticalo na njihovo petogodišnje kancer specifično preživljavanje. Akdogan i saradnici su dokazali da pacijenti sa pozitivnom istorijom tumora mokraćne bešike imaju nižu stopu petogodišnjeg kancer specifičnog preživljavanja, kao i preživljavanja bez pojave recidiva [140]. Ipak neophodne su veće studije koje bi potvrdile da je prethodni tumor mokraćne bešike značajan prognostički faktor kod pacijenata sa tumorima gornjeg urotelijuma.

U ovoj studiji smo pokazali da pacijenti iz područja BEN imaju značajno češće tumor pijelona, što nije u skladu sa podacima studije Dragičevića i saradnika [141]. Uočili smo da pripadnost području BEN predstavlja nezavisni prediktor pojave recidiva bolesti ali ne utiče na preživljavanje pacijenata. Prema rezultatima multivarijantne analize patohistološki stadijum tumora gornjeg urotelijuma i pripadnost regionu BEN su značajni nezavisni faktori povezani sa nastankom recidiva bolesti. U 80% pacijenata iz područja BEN koji su razvili recidiv bolesti nakon nefroureterektomije, patohistološki je verifikovan neinvazivni urotelni karcinom (patohistologija se odnosi na recidiv). Moguće je da faktori rizika koji utiču na pojavu tumora gornjeg urotelijuma u području BEN utiču i na recidiviranje bolesti. Postoje podaci koji govore da je incidencija tumora gornjeg urotelijuma u Srbiji znatno viša u regionima BEN [4]. Tumori donjeg urinarnog trakta su takođe češći u područjima BEN u poređenju sa neendemskim područjima [142]. BEN je tubulointersticijska bolest bubrega za koju se smatralo da je ne inflamatornog karaktera [143]. Pojedine studije ukazuju da rani stadijumi BEN mogu biti objašnjeni zapaljenskim procesima [144]. Krajnji stadijum ove bolesti se manifestuje bubrežnom insuficijencijom i smanjivanjem bubrega. Postoje spekulacije da se antiteta na bubrežno tkivo mogu javiti tokom trudnoće i da na taj način naprave promene na bubrežima ploda [144]. Sadašnja hipoteza se zasniva na uticaju aristolohične kiseline (detaljni podaci u uvodu), mada virusna etiologija, geohemijski i genetski faktori ne mogu biti zanemareni [145]. Ranije se smatralo da pacijenti iz regiona BEN imaju duže vreme preživljavanja i da su tumori gornjeg urotelijuma kod tih pacijenata manje maligni sa redom pojavom metastaza [146, 147]. Bukurov je pokazao da nema značajnih razlika u prognozi bolesti kod pacijenata sa tumorom gornjeg urotelijuma kada se posmatra područje iz kog dolaze pacijenti [89].

Tačnije, petogodišnje preživljavanje kod pacijenata iz regiona endemske nefropatije je iznosilo 67%, kod pacijenata iz verovatnih regiona endemske nefropatije 62%, dok kod pacijenata iz drugih regiona petogodišnje preživljavanje je bilo 72% [89].

Procenat pacijenata koji dolaze sa područja BEN i neendemskog područja je sličan [141]. Topografskom analizom populacije bolesnika sa tumorom gornjeg urotelijuma uočili smo da 64% pacijenata sa tumorom gornjeg urotelijuma je iz neendemskog područja dok je 36% pacijenata iz područja BEN, što je u suprotnosti sa prethodnim studijama [4, 141]. Pacijenti iz neendemskih područja češće imaju multiple tumore gornjeg urotelijuma [141]. U ovoj studiji smo pokazali da nema značajne razlike između pacijenata iz područja BEN i pacijenata iz drugih područja kada je u pitanju multiplost tumora gornjeg urotelijuma ($P=0.61$).

6-2. Tumori mokraćne bešike nakon operativnog lečenja tumora gornjeg urotelijuma

Incidencija tumora mokraćne bešike nakon operacije primarnog tumora gornjeg urotelijuma je visoka, 15-50% što je pokazano u prethodnim studijama [74-77, 82]. Rezultati ove studije ukazuju da je incidencija 21,7%, naravno incidencija bi bila veća (38%) da smo uključili pacijente sa pozitivnom istorijom tumora mokraćne bešike, što je bio slučaj u pojedinim studijama [74, 148].

Raman i saradnici su pokazali da se tumori mokraćne bešike u 82% javljaju u prve dve godine nakon operacije primarnog tumora gornjeg urotelijuma, tačnije srednje vreme pojave tumora mokraćne bešike je bilo 13,2 (1-45) meseca [74]. U ovoj studiji od 20 pacijenata koji su razvili tumor mokraćne bešike njih 17 (85%) je razvilo tumor mokraćne bešike u prve dve godine nakon operacije tumora gornjeg urotelijuma, odnosno srednje vreme pojave tumora mokraćne bešike iznosilo je 16,3 (3-85) meseci.

Mali broj studija je glavni fokus usmerio na potencijalne faktore rizika za nastanak tumora mokraćne bešike nakon operacije primarnog tumora gornjeg urotelijuma [74-77, 82, 135]. Koga i saradnici su u studiji od 85 pacijenta sa srednjim periodom praćenja od 35 meseci pokazali da su faktori rizika za nastanak tumora mokraćne bešike: ženski pol, postoperativna primena sistemske hemioterapije i inkompletna distalna ureterektomija [76]. Hisataki i saradnici su u studiji od 69 pacijenta sa srednjim periodom praćenja od 53 meseci pokazali da je patološki stadijum tumora gornjeg urotelijuma značajan prognostički faktor za nastanak tumora mokraćne bešike [77]. Raman i saradnici su u studiji od 103 pacijenta sa srednjim periodom praćenja od 38,7 meseci pokazali da starost pacijenta, veličina primarnog tumora gornjeg urotelijuma, multiplost primarnog tumora kao i pozitivna istorija tumora mokraćne bešike predstavljaju značajne faktore za nastanak tumora mokraćne bešike nakon operacije primarnog tumora gornjeg urotela [74]. Terakawa i saradnici su u studiji koja je obuhvatila 177 pacijenata sa srednjim periodom praćenja od 31 meseca utvrdili da su multiplost i nizak patološki stadijum tumora gornjeg urotelijuma nezavisni faktori rizika za nastanak tumora mokraćne bešike [135]. Multiplost

tumora gornjeg urotelijuma kao nezavisni faktor rizika za nastanak tumora mokraćne bešike je potvrđena i od strane Kang-a i saradnika u studiji od 189 pacijenta sa srednjim vremenom praćenja od 91 meseca [82]. Potpuniji podaci ovih studija prikazani su u tabeli 11.

Tabela 11. Faktori rizika za nastanak tumora mokraćne bešike nakon operacije primarnog tumora gornjeg urotelijuma				
Studije	Broj pacijenata	Period praćenja (meseći)	Incidencija tumora mokraćne bešike (%)	Faktori rizika
Koga [76]	85	35	34	Ženski pol, postoperativna hemioterapija, inkompletna distalna ureterektomija
Hisataki [77]	69	53	35	Multifokalni tumor gornjeg urotelijuma, patohistološki stadijum bolesti
Raman [74]	103	39	50	Pozitivna istorija tumora mokraćne bešike
Tarakawa [135]	177	31	36	Multifokalni tumor gornjeg urotelijuma, patohistološki stadijum bolesti
Kang [82]	189	91	31	Multifokalni tumor gornjeg urotelijuma

U ovoj studiji na 92 pacijenta sa periodom praćenja od 39,5 meseci kao nezavisni faktor rizika za nastanak tumora mokraćne bešike je dobijena multiplost tumora gornjeg urotelijuma.

Brojne studije na molekularnom nivou opisuju nastanak multiplih tumora kao posledicu klonalne evolucije jedne progenitorne ćelije [149, 150]. U studiji Kakizoe i saradnika je pokazano da pacijenti sa karcinomom gornjeg urotelijuma imaju istovremeno i preneoplastičke mikroskopske promene (atipičnu hiperplaziju i CIS) u mokraćnoj bešici i prostatičnom delu uretre [151].

Patohistološki gradus tumora gornjeg urotelijuma u studijskoj grupi od 92 pacijenta je bio visok u odnosu na prethodne studije, međutim nije bilo značajnih razlika u ostalim kliničkim i patohistološkim karakteristikama u poređenju sa prethodnim studijama [74-77, 83, 139].

Ovom studijom je ispitivan i uticaj geografskog područja, područje BEN u odnosu na neendemska područja, na nastanak tumora mokraćne bešike nakon operacije primarnog tumora gornjeg urotelijuma pri čemu nije nađena statistička značajnost ($P=0,14$), što je dokazano i od strane Dragičevića i saradnika [141].

Koda i saradnici su u studiji koja je obuhvatila 106 pacijenta sa periodom praćenja od 24 meseci pokušali da utvrde uticaj različite operativne tehnike primarnog tumora gornjeg urotelijuma na nastanak tumora mokraćne bešike. Nisu dokazali značajnost u nastanku tumora bešike kada su uporedili laparoskopsku i otvorenu nefroureterektomiju [152].

U ovoj studiji pokušano je da se ispita da li konzervirajuća operacija tumora gornjeg urotelijuma povećava incidenciju tumora mokraćne bešike u odnosu na pacijente kojima je učinjena nefroureterektomija. Tip operativne tehnike koji se primenjuje u lečenju tumora gornjeg urotelijuma nije značajan faktor rizika za nastanak tumora mokraćne bešike. Đokić i saradnici su pokazali da konzervirajuće operacije kod tumora gornjeg urotelijuma, kojima se prezervacijom bubrežne funkcije čuva kvalitet života pacijenta, su potpuno opravdane ukoliko se poštuju patološko-anatomske uslovi uz što radikalniji hirurški postupak u odnosu na tumor [118]. Takođe, dokazali su da je glavni problem u konzervirajućoj hirurgiji pojava ipsilateralnog recidiva.

U ovoj studiji nije postojala značajna razlika u preživljavanju pacijenata lečenih nefroureterektomijom i konzervirajućom operacijom ($P=0,245$, Log Rank). Takođe, nije postojala značajna razlika u pojavi recidiva tumora u mokraćnoj bešici ($P=0,575$, Log Rank), bilo da je primarni tumor gornjeg urotelijuma lečen konzervirajućom operacijom ili nefroureterektomijom. Ovi rezultati opravdavaju primenu konzervirajuće operacije.

Terakawa i saradnici su utvrdili da je stopa jednogodišnjeg preživljavanja pacijenata bez pojave tumora mokraćne bešike 75,7%, trogodišnjeg 63,7%, dok je stopa petogodišnjeg preživljavanja iznosila 54,1% [135]. U ovoj studiji stope preživljavanja pacijenata bez pojave tumora mokraćne bešike su sledeće: jednogodišnje preživljavanje 85,8%, trogodišnje 80%, petogodišnje 79,3% i sedmogodišnje preživljavanje 78,3%. Hisataki i saradnici [77] su pokazali da na preživljavanje bez pojave tumora mokraćne bešike utiče veličina i multiplost primarnog tumora gornjeg urotelijuma, dok su Zigeuner i saradnici [153] utvrdili da je lokalizacija primarnog tumora gornjeg urotelijuma značajna za kasniji nastanak tumora mokraćne bešike. Međutim, Zigeuner i saradnici, su u okviru lokalizacije tumora gornjeg urotelijuma uključili i multiplost tumora. Našom studijom je pokazano da je multiplost primarnog tumora gornjeg urotelijuma jedini faktor koji značajno utiče na preživljavanje pacijenata bez pojave tumora mokraćne bešike.

Nastanak tumora mokraćne bešike nakon operacije primarnog tumora gornjeg urotelijuma nije uticao na ukupno preživljavanje pacijenata u ovoj studiji. Ovo objašnjavamo činjenicom da je kod 70% pacijenata koji su razvili tumor mokraćne bešike, nakon operacije primarnog tumora gornjeg urotelijuma, pato-histološki verifikovan ne-invazivni tumor mokraćne bešike.

Adjuvantna kombinovana hemioterapija sa cisplatinom je jedino ordinirana pacijentima sa pT3/pT4 stadijumom bolesti sa ili bez LVI. Nisu postojale značajne razlike u preživljavanju bez pojave recidiva tumora mokraćne bešike kao ni u ukupnom preživljavanju između pacijenata koji su primali hemioterapiju i onih bez terapije.

Podaci vezani za primenu adjuvantne hemioterapije u lečenju lokalno uznapredovalog tumora gornjeg urotelijuma su oskudni. Tumori gornjeg urotelijuma se retko javljaju tako

da postoji samo nekoliko studija koje su uključile više od 50 pacijenata [132, 133]. Primenom adjuvantne hemioterapije postiže se stopa remisije od 50%, međutim uticaj na preživljavanje je minimalan [132]. Hellenthal i saradnici [122] su sproveli studiju kojom su obuhvatili 121 visoko rizičnog pacijenta, od kojih je 22% primilo adjuvantnu hemioterapiju. U proseku pacijenti su primili 3,1 ciklus hemioterapije, dok je srednje vreme praćenja iznosilo 26 meseci. Srednje vreme preživljavanja u grupi pacijenata koji su primili hemioterapiju iznosilo je 24 meseci, dok u grupi bez ordinirane hemioterapije je iznosilo 26 meseci. U multicentričnoj studiji je dokazano da postoperativna primena hemioterapije nema uticaj na preživljavanje kod visoko rizičnih pacijenata sa tumorima gornjeg urotelijuma [133]. Potrebno je detaljnije razmotriti primenu neoadjuvantne hemioterapije kod pacijenata sa tumorima gornjeg urotelijuma, kao što je to slučaj kod tumora mokraćne bešike. Treba imati u vidu značajan gubitak renalne rezerve nakon radikalne nefroureterektomije. Upravo iz tog razloga, primena efektivne doze citotoksičnog agensa, posebno nefrotoksične hemioterapije zasnovane na platini, je neomogućena. Pored toga, morbiditet usled primeljene hemioterapije kod tih pacijenata ne sme biti zanemaren.

S obzirom na nedostatak podataka zasnovanih na medicinskim dokazima, ordiniranje hemioterapije kod pacijenata sa tumorima gornjeg urotelijuma se zasniva na subjektivnoj proceni bez čvrstih naučnih obrazloženja. Primena adjuvantne hemioterapije kod visoko rizičnih pacijenata se treba sprovoditi samo u okviru randomizovanih kliničkih studija.

Postoje određena ograničenja ovog istraživanja. Pre svega radi se o retrospektivno dizajniranoj studiji u kojoj su uključeni pacijenti operisani samo u jednoj tercijarnoj ustanovi. Naši rezultati su limitirani relativno malim brojem pacijenata i mogućom pristrasnošću pri selekciji pacijenata, s obzirom da smo isključili pacijente kod kojih nismo imali kompletnu dokumentaciju. Rezultati su takođe potencijalno limitirani relativno kratkim srednjim vremenom praćenja pacijenata, s obzirom da je manji broj pacijenata praćen pet godina.

ZAKLJUČCI

- Lokacija primarnog tumora gornjeg urotelijuma ne utiče na kancer specifično preživljavanje, kao i na preživljavanje bez pojave recidiva bolesti, kod pacijenata kojima je učinjena radikalna nefroureterektomija.
- Tumori pijelona i uretera imaju istu prognozu.
- Tumori uretera se u značajno manjem procentu prezentuju kao tumori višeg patohistološkog stadijuma (pT3/pT4) u odnosu na tumore pijelona.
- Pacijenti sa tumorima uretera u značajnije većem procentu imaju pozitivnu istoriju karcinoma mokraćne bešike bez invazije mišićnog sloja.
- Pozitivna istorija karcinoma mokraćne bešike bez invazije mišićnog sloja značajno ne utiče na petogodišnje kancer specifično preživljavanje kod pacijenata sa tumorima gornjeg urotelijuma.
- Tumori uretera značajnije češće imaju multifokalni karakter.
- Značajni nezavisni prediktori kancer specifičnog preživljavanja, kod pacijenata kojima je učinjena radikalna nefroureterektomija, su patohistološki stadijum bolesti i prisustvo metastaza u regionalnim limfnim čvorovima.
- Značajni nezavisni prediktori pojave recidiva bolesti (regionalne limfne, udaljene metastaze i pojava tumora u mokraćnoj bešici) kod pacijenata kojima je učinjena radikalna nefroureterektomija, su patohistološki stadijum bolesti i pripadnost regionu BEN.
- Pripadnost regionu BEN ne predstavlja značajan faktor rizika za nastanak tumora mokraćne bešike nakon operacije primarnog tumora gornjeg urotelijuma.
- Tip operativnog lečenja koji se primenjuje u lečenju tumora gornjeg urotelijuma nije značajan faktor rizika za kasniju pojavu tumora mokraćne bešike.

- Multiplost primarnog tumora gornjeg urotelijuma je jedini značajan nezavisni faktor rizika za nastanak tumora mokraćne bešike kod pacijenata operisanih zbog tumora gornjeg urotelijuma.
- Pojava tumora mokraćne bešike kod pacijenata operisanih zbog tumora gornjeg urotelijuma značajno ne utiče na ukupno preživljavanje.
- Primena hemioterapije nije značajno uticala na ukupno preživljavanje, kao i na preživljavanje pacijenata bez pojave recidiva tumora mokraćne bešike

Preporuke

- Multiplost primarnog tumora gornjeg urotelijuma predstavlja nezavisni faktor rizika za nastanak tumora mokraćne bešike, podatak o multifokalnosti tumora gornjeg urotelijuma bi trebalo da se nalazi u izveštaju patologa.
- Konzervirajuće operacije kod tumora gornjeg urotelijuma su potpuno opravdane ukoliko se poštuju patološko-anatomske uslovi uz što radikalniji hirurški postupak u odnosu na tumor.
- Pošto je rizik javljanja tumora mokraćne bešike kod pacijenata sa multiplim primarnim tumorom gornjeg urotelijuma u prve dve godine nakon operacije visok, učestalim cistoskopskim pregledima u rizičnoj grupi pacijenata doprinelo bi se ranoj detekciji promena u mokraćnoj bešici a samim tim i boljem preživljavanju.
- Ordiniranje hemioterapije kod pacijenata sa tumorima gornjeg urotelijuma često se zasniva na subjektivnoj proceni bez čvrstih naučnih obrazloženja. Primena adjuvantne hemioterapije kod visoko rizičnih pacijenata se treba sprovoditi samo u okviru randomizovanih kliničkih studija.
- Definisanjem prognostičkih faktora kod pacijenata koji su operisani zbog tumora gornjeg urotelijuma obezbeđuje se bolja strategija za postoperativni nadzor, kao i za praćenje pacijenata. Takođe, dobijaju se značajne informacije koje olakšavaju odluku o primeni adjuvantne hemioterapije.

LITERATURA

1. Jamal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106-30
2. Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI et al. Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology* 1998; 52 (4): 594-601
3. Petković SD. Epidemiology and treatment of renal pelvic and ureteral tumours. *J Urol* 1975; 114: 858-65
4. Đokić M, Hadži-Đokić J, Nikolić J et al. Comparison of upper urinary tract tumors in the region of Balkan nephropathy with those of other regions of Yugoslavia. *Prog Urol* 1999; 9: 61-8
5. Đokić M. Preklinička ili rana evolucija tumora pijelona i uretera i značaj rane dijagnostike u njihovom lečenju. Doktorska teza, Beograd 1984
6. Nikolić J, Maletić V, Čolaković D. Promena prosečne starosti bolesnika od tumora pijelona i uretera u vremenu od 1952-1981. *Arch Urol* 1986; 99-103
7. Marković N, Ignjatović I, Čukuranović R et al. Decreasing incidence of urothelial cancer in a Balkan endemic nephropathy region in Serbia. A surgery based study from 1969-1998. *Pathol Biol (Paris)* 2005; 53: 26-9
8. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int* 2009; 104(10): 1436-40
9. Shinka T, Miyai M, Sawada Y, et al. Factors affecting the occurrence of urothelial tumors in dye workers exposed to aromatic amines. *Int J Urol* 1995; 2 (4): 243-8
10. Rouprêt M, Yates DR, Comperat E, et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary

- nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) tumor spectrum. *Eur Urol* 2008; 54 (6): 1226-36
11. Tan LB, Chen KT, Guo HR. Clinical and epidemiological features of patients with genitourinary tract tumor in a blackfoot disease endemic area of Taiwan. *BJU Int* 2008; 102 (1): 48-54
 12. Rouprêt M, Cancel-Tassin G, Comperat E et al. Phenol sulfotransferase SULT1A1*2 allele and enhanced risk of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16 (11): 2500-3
 13. Perez-Montiel D, Wakely PE, Hes O et al. High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis: clinicopathologic study of 108 cases with emphasis on unusual morphologic variants. *Mod Pathol* 2006; 19 (4): 494-503
 14. Stewart GD, Bariol SV, Grigor KM, et al. A comparison of the pathology of transitional cell carcinoma of the bladder and upper urinary tract. *BJU Int* 2005; 95 (6): 791-3
 15. Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet* 1993; 341: 387-391
 16. Li X, Wang H. Aristolochic acid nephropathy: what we know and what we have to do. *Nephrology (Carlton)* 2004; 9: 109-111
 17. Cosyns JP, Dehoux JP, Guiot Y et al. Chronic aristolochic acid toxicity in rabbits: a model of Chinese herbs nephropathy? *Kidney Int* 2001; 59: 2164-2173
 18. Debelle FD, Nortier JL, De Prez EG et al. Aristolochic acids induce chronic renal failure with interstitial fibrosis in salt-depleted rats. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 431-6

19. Schmeiser HH, Pool BL, Wiessler M. Mutagenicity and in vitro metabolism of aristolochic acid. *Biochem Pharmacol* 1985; 34: 455-6
20. Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP et al. Urothelial lesions in Chinese-herb nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 1011-1017
21. Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N Engl J Med* 2000; 342: 1686-1692
22. Gillerot G, Jadoul M, Arlt VM et al. Aristolochic acid nephropathy in a Chinese patient: time to abandon the term “Chinese herbs nephropathy?” *Am J Kidney Dis* 2001; 38: E26
23. Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP et al. Chinese herbs nephropathy: a clue to Balkan endemic nephropathy? *Kidney Int* 1994; 45: 1680-8
24. Petronić VJ, Bukurov NS, Đokić MR et al. Balkan endemic nephropathy and papillary transitional cell tumors of the renal pelvis and ureters. *Kidney Int Suppl* 1991; 34: 577-9
25. Ivić M. Etiology of endemic nephropathy. *Lijec Vjesn* 1969; 91: 1273-1281
26. Grollman AP, Shibutani S, Moriya M et al. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 12129-12134
27. Schmeiser HH, Janssen JW, Lyons J et al. Aristolochic acid activates ras genes in rat tumors at deoxyadenosine residues. *Cancer Res* 1990; 50: 5464-5469
28. Jelaković B, Karanović S, Vuković-Lela I et al. Aristolactam-DNA adducts are a biomarker of environmental exposure to aristolochic acid. *Kidney Int* 2012; 81: 559-567
29. De Broe ME. Chinese herbs nephropathy and Balkan endemic nephropathy: toward a single entity, aristolochic acid nephropathy. *Kidney Int* 2012;81(6):513-5

30. Aristolochic acids 12th Report on Carcinogens. National Toxicology Program, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC, 2009; 45-49
31. Grollman P, Scarborough J, Jelaković B. Aristolochic acid nephropathy: an environmental and iatrogenic disease. *Adv Mol Toxicol* 2009; 3: 211-226
32. Roscigno M, Cozzarini C, Bertini R et al. Prognostic value of lymph node dissection in patients with muscle invasive transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Eur Urol* 2008; 53: 794-802
33. Raman JD, Ng CK, Scherr DS et al. Impact of tumor location on prognosis for patients with upper tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy. *Eur Urol* 2010; 57: 1072-9
34. Kikuchi E, Margulis V, Karakiewicz PI et al. Lymphovascular invasion predicts clinical outcomes in patients with node-negative upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 612-8
35. Favaretto RL, Shariat SF, Chade DC et al. The effect of tumor location on prognosis in patients treated with radical nephroureterectomy at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Eur Urol* 2010; 58: 574-80
36. Margulis V, Shariat SF, Matin SF et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer* 2009; 115 (6): 1224-33
37. Langner C, Hutterer G, Chromecki T et al. pT classification, grade, and vascular invasion as prognostic indicators in urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Mod Pathol* 2006; 19 (2): 272-9
38. Novara G, De Marco V, Gottardo F et al. Independent predictors of cancer-specific survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: multi-institutional dataset from 3 European centers. *Cancer* 2007; 110: 1715-1722

39. Novara G, Matsumoto K, Kassouf W et al. Prognostic role of lymphovascular invasion in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international validation study. *Eur Urol* 2010; 57 (6): 1064-1071
40. Lehmann, J. Suttman H, Kovac I et al. Transitional cell carcinoma of the ureter: prognostic factors influencing progression and survival. *Eur Urol* 2007; 51 (5): 1281-8
41. Li WM, Li CC, Ke HL et al. The prognostic predictors of primary ureteral transitional cell carcinoma after radical nephroureterectomy. *J Urol* 2009; 182 (2): 451-8
42. Margulis V, Youssef RF, Karakiewicz PI et al. Preoperative multivariable prognostic model for prediction of nonorgan confined urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* 2010; 184 (2): 453-8
43. Hong B, Park S, Hong JH et al. Prognostic value of lymphovascular invasion in transitional cell carcinoma of upper urinary tract. *Urology* 2005; 65 (4): 692-6
44. Kim DS, Lee YH, Cho KS et al. Lymphovascular invasion and pT stage are prognostic factors in patients treated with radical nephroureterectomy for localized upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 2010; 75 (2): 328-32
45. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H et al. Nephroureterectomy and segmental ureterectomy in the treatment of invasive upper tract urothelial carcinoma: a population-based study of 2299 patients. *Eur J Cancer* 2009; 45: 3291-7
46. Park J, Ha SH, Min GE et al. The protective role of renal parenchyma as a barrier to local tumor spread of upper tract transitional cell carcinoma and its impact on patient survival. *J Urol* 2009; 182: 894-9
47. Roscigno M, Shariat SF, Margulis V et al. Impact of lymph node dissection on cancer specific survival in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. *J Urol* 2009; 181: 2482-9

48. Shariat SF, Godoy G, Lotan Y et al. Advanced patient age is associated with inferior cancer-specific survival after radical nephroureterectomy. *BJU Int* 2010; 105 (12): 1672-7
49. Chromecki TF, Ehdaie B, Novara G et al. Chronological age is not an independent predictor of clinical outcomes after radical nephroureterectomy. *World J Urol* 2011; 29 (4): 473-80
50. Ehdaie B, Chromecki TF, Lee RK et al. Obesity adversely impacts disease specific outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2011;186:66–72
51. Cho KS, Hong SJ, Cho NH, Choi YD. Grade of hydronephrosis and tumor diameter as preoperative prognostic factors in ureteral transitional cell carcinoma. *Urology* 2007; 70: 662–6
52. Brien JC, Shariat SF, Herman MP et al. Preoperative hydronephrosis, ureteroscopic biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2010; 184: 69-73
53. Ng CK, Shariat SF, Lucas SM et al. Does the presence of hydronephrosis on preoperative axial CT imaging predict worse outcomes for patients undergoing nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma? *Urol Oncol* 2011; 29: 27-32
54. Pasin E, Josephson DY, Mitra AP et al. Superficial bladder cancer: an update on etiology, molecular development, classification, and natural history. *Rev Urol* 2008; 10: 31-43
55. Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI et al. Concomitant carcinoma in situ is a feature of aggressive disease in patients with organ-confined TCC at radical cystectomy. *Eur Urol* 2007; 51(1): 152-60

56. Pieras E, Frontera G, Ruiz X et al. Concomitant carcinoma in situ and tumour size are prognostic factors for bladder recurrence after nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma. *BJU Int* 2010; 106: 1319-23
57. Wheat JC, Weizer AZ, Wolf Jr JS et al. Concomitant carcinoma in situ is a feature of aggressive disease in patients with organ confined urothelial carcinoma following radical nephroureterectomy. *Urol Oncol* 2012; 30 (3): 252-8
58. Brown GA, Busby JE, Wood CG et al. Nephroureterectomy for treating upper urinary tract transitional cell carcinoma: time to change the treatment paradigm? *BJU Int* 2006; 98: 1176-80
59. Keeley Jr FX, Kulp DA, Bibbo M et al. Diagnostic accuracy of ureteroscopic biopsy in upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 1997; 157: 33-7
60. Ouzzane A, Colin P, Xylinas E et al. Ureteral and multifocal tumours have worse prognosis than renal pelvic tumours in urothelial carcinoma of the upper urinary tract treated by nephroureterectomy. *Eur Urol* 2011; 60: 1258-65
61. Kamihira O, Hattori R, Yamaguchi A et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy: a multicenter analysis in Japan. *Eur Urol* 2009; 55: 1397-409
62. Simone G, Papalia R, Loreto A et al. Independent prognostic value of tumour diameter and tumour necrosis in upper urinary tract urothelial carcinoma. *BJU Int* 2009; 103 (8): 1052-7
63. Remzi M, Haitel A, Margulis V et al. Tumour architecture is an independent predictor of outcomes after nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1363 patients. *BJU Int* 2009; 103 (3): 307-11
64. Langner C, Hutterer G, Chromecki T et al. Patterns of invasion and histological growth as prognostic indicators in urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Virchows Arch* 2006; 448: 604-11

65. Langner C, Hutterer G, Chromecki T et al. Tumor necrosis as prognostic indicator in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* 2006; 176(3): 910-3
66. Fromont G, Rouprêt M, Amira N et al. Tissue microarray analysis of the prognostic value of E-cadherin, Ki67, p53, p27, survivin and MSH2 expression in upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Eur Urol* 2005; 48 (5): 764-70
67. Winkler A, Zigeuner R, Rehak P et al. CD24 expression in urothelial carcinoma of the upper urinary tract correlates with tumour progression. *Virchows Arch* 2007; 450 (1): 59-64
68. Nakanishi K, Hiroi S, Tominaga S et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha protein predicts survival in patients with transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (7): 2583-90
69. Kamai T, Takagi K, Asami H et al. Prognostic significance of p27Kip1 and Ki-67 expression in carcinoma of the renal pelvis and ureter. *BJU Int* 2000; 86 (1): 14-9
70. Barbieri CE, Lotan Y, Lee RK et al. Tissue-based molecular markers for bladder cancer. *Minerva Urol Nefrol* 2010; 62 (3): 241-58
71. Zigeuner R, Tsybrovskyy O, Ratschek M et al. Prognostic impact of p63 and p53 expression in upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 2004; 63 (6): 1079-83
72. Leibl S, Zigeuner R, Hutterer G et al. EGFR expression in urothelial carcinoma of the upper urinary tract is associated with disease progression and metaplastic morphology. *APMIS* 2008; 116 (1): 27-32
73. Nikolić J. Bolesnici od tumora pijelona i uretera sa povećanim rizikom od dobijanja i tumora mokraćne bešike. Simp. o karcinomu mokraćne bešike. SANU knjiga XIX. 1984; 257-265.

74. Raman JD, Ng CK, Boorjian SA et al. Bladder cancer after managing upper urinary tract transitional cell carcinoma: predictive factors and pathology. *BJU Int* 2005; 96: 1031-5
75. Matsui Y, Utsunomiya N, Ichioka K et al. Risk factors for subsequent development of bladder cancer after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* 2005; 65: 279-83
76. Koga F, Nagamatsu H, Ishimaru H et al. Risk factors for the development of bladder transitional cell carcinoma following surgery for transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urol Int* 2001; 67:135-41
77. Hisataki T, Miyao N, Masumori N et al. Risk factors for the development of bladder cancer after upper tract urothelial cancer. *Urology* 2000; 55: 663-7
78. Herr HW, Wartinger DD, Fair WR et al. Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year followup. *J Urol* 1992; 147 (4): 1020-3
79. Hudson MA, Herr HW. Carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1995; 153: 564-72
80. De Torres Mateos JA, Gassol JMB, Redorta JP et al. Vesicorenal reflux and upper urinary tract transitional cell carcinoma after transurethral resection of recurrent superficial bladder carcinoma. *J Urol* 1987; 138: 49-51
81. Amar AD, Das S. Upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients with bladder carcinoma and associated vesicoureteral reflux. *J Urol* 1985; 133: 468-71
82. Kang CH, Yu TJ, Hsieh HH et al. The development of bladder tumors and contralateral upper urinary tract tumors after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Cancer* 2003; 98: 1620-6
83. Krogh J, Kvist E, Rye B et al. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: prognostic variables and postoperative recurrences. *Br J Urol* 1991; 67: 32-6
84. Mullerad M, Russo P, Golijanin D et al. Bladder cancer as a prognostic factor for upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 2004; 172: 2177-81

85. Tran W, Serio AM, Raj GV et al. Longitudinal risk of upper tract recurrence following radical cystectomy for urothelial cancer and the potential implications for long-term surveillance. *J Urol* 2008; 179: 96-100
86. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. Urological Tumours. Renal Pelvis and Ureter. 7th revised edition, Wiley-Blackwell, uicc 2009: 258-261.
87. Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M et al. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Eur Urol* 2004; 45 (3): 257-66
88. Guinan P, Vogelzang NJ, Randazzo R et al. Renal pelvic cancer: a review of 611 patients treated in Illinois 1975-1985. Cancer Incidence and End Results Committee. *Urology* 1992; 40 (5): 393-9
89. Bukurov N. Uporedna studija patoloških i kliničkih osobina tumora gornjeg urotelijuma u regionu i van regiona endemske nefropatije. Doktorska teza, Beograd 1987
90. Strem SB, Pontes EJ. Percutaneous management of upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 1986; 135(4): 773-5
91. Dillman JR, Caoili EM, Cohan RH et al. Detection of upper tract urothelial neoplasms: sensitivity of axial, coronal reformatted, and curved-planar reformatted image-types utilizing 16-row multi-detector CT urography. *Abdom Imaging* 2008; 33 (6): 707-16
92. Van Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG et al. CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol* 2008; 18 (1): 4-17
93. Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol* 2010; 183 (4): 1330-65

94. Gill WB, Lu CT, Thomsen S. Retrograde brushing: a new technique for obtaining histologic and cytologic material from ureteral, renal pelvic and renal caliceal lesions. *J Urol* 1973; 109(4): 573-8
95. Petković S, Mutavdžić M. Stremljenja u studiji karcinogeneze na urotelijumu u regionima endemske nefropatije. *Acta medica saliniana* 1976; 2
96. Rouprêt M, Zigeuner R, Palou J et al. European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. *Eur Urol* 2011; 59: 584-94
97. Rouprêt M, Hupertan V, Sanderson KM et al. Oncologic control after open or laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: a single center experience. *Urology* 2007; 69: 656-61
98. Capitanio U, Shariat SF, Isbarn H et al. Comparison of oncologic outcomes for open and laparoscopic nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1249 cases. *Eur Urol* 2009; 56: 1-9
99. Favaretto RL, Shariat SF, Chade DC et al. Comparison between laparoscopic and open radical nephroureterectomy in a contemporary group of patients: are recurrence and disease-specific survival associated with surgical technique? *Eur Urol* 2010; 58: 645-51
100. Walton TJ, Novara G, Matsumoto K et al. Oncological outcomes after laparoscopic and open radical nephroureterectomy: results from an international cohort. *BJU Int* 2011; 108: 406-12
101. Simone G, Papalia R, Guaglianone S et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. *Eur Urol* 2009; 56: 520-6

102. Aboussaly R, Alibhai SM, Shah N et al. Troubling outcomes from population-level analysis of surgery for upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2010; 76: 895-901
103. Saika T, Nishiguchi J, Tsushima T et al. Comparative study of ureteral stripping versus open ureterectomy for nephroureterectomy in patients with transitional carcinoma of the renal pelvis. *Urology* 2004; 63: 848-52
104. Matin SF, Gill IS. Recurrence and survival following laparoscopic radical nephroureterectomy with various forms of bladder cuff control. *J Urol* 2005; 173: 395-400
105. Walton TJ, Sherwood BT, Parkinson RJ et al. Comparative outcomes following endoscopic ureteral detachment and formal bladder cuff excision in open nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 2009; 181: 532-9
106. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P et al. Should bladder cuff excision remain the standard of care at nephroureterectomy in patients with urothelial carcinoma of the renal pelvis? *Eur Urol* 2010; 57: 956-62
107. Phe V, Cussenot O, Bitker MO et al. Does the surgical technique for management of the distal ureter influence the outcome after nephroureterectomy? *BJU Int* 2011; 108: 130-8
108. Matin SF. Radical laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: current status. *BJU Int* 2005; 95: 68-74
109. Sagalowsky AI, Jarrett TW, Flanigan RC. Urothelial tumors of the upper urinary tract and ureter. In: Campbell-Walsh. *Urology*, 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2012: 1532
110. Brausi MA, Gavioli M, De Luca G et al. Retroperitoneal lymph node dissection (RPLD) in conjunction with nephroureterectomy in the treatment of infiltrative

- transitional cell carcinoma (TCC) of the upper urinary tract: impact on survival. *Eur Urol* 2007; 52: 1414-20
111. Burger M, Shariat SF, Fritsche HM et al. No overt influence of lymphadenectomy on cancer-specific survival in organ-confined versus locally advanced upper urinary tract urothelial carcinoma undergoing radical nephroureterectomy: a retrospective international, multi-institutional study. *World J Urol* 2011;29:465-72
 112. Kondo T, Hashimoto Y, Kobayashi H et al. Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: impact on patient survival. *Int J Urol* 2010; 17: 848-54
 113. Roscigno M, Shariat SF, Freschi M et al. Assessment of the minimum number of lymph nodes needed to detect lymph node invasion at radical nephroureterectomy in patients with upper tract urothelial cancer. *Urology* 2009; 74: 1070-4
 114. Roscigno M, Brausi M, Heidenreich A et al. Lymphadenectomy at the time of nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer. *Eur Urol* 2011; 60: 776-83
 115. Zigeuner R, Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: surgical approach and prognostic factors. *Eur Urol* 2008; 53 (4): 720-31
 116. Bagley DH, Grasso M. Ureteroscopic laser treatment of upper urinary tract neoplasms. *World J Urol* 2010; 28 (2): 143-9
 117. Rouprêt M, Wallerand H, Traxer O et al. Checkup and management of upper urinary tract tumours in 2010: An update from the committee of cancer from the French National Association of Urology. *Prog Urol* 2010; 20 (4): 260-71
 118. Đokić M, Hadži-Đokić J, Dragičević D et al. Upper urinary tract tumors: results of conservative surgery. *Prog Urol* 2001; 11 (6): 1231-8

119. Dragičević D, Đokić M, Pekmezović T et al. Comparison of open nephroureterectomy and open conservative management of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urol Int* 2009; 82 (3): 335-40
120. Petković S. Conservatio of the kidney in operationes for tumors of the renal pelvis and calyces: A report of 26 cases. *BJU* 1972; 44: 1-8
121. Giannarini G, Kessler TM, Birkhäuser FD et al. Antegrade perfusion with bacillus Calmette-Guérin in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: who may benefit? *Eur Urol* 2011; 60 (5): 955-60
122. Hellenthal NJ, Shariat SF, Margulis V et al. Adjuvant chemotherapy for high risk upper tract urothelial carcinoma: results from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *J Urol* 2009; 182(3): 900-6
123. Hall MC, Womack JS, Roehrborn CG et al. Advanced transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: patterns of failure, survival and impact of postoperative adjuvant radiotherapy. *J Urol* 1998; 160: 703-6
124. Lane BR, Smith AK, Larson BT et al. Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and implications for the administration of perioperative chemotherapy. *Cancer* 2010; 116: 2967–73
125. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349 (9) :859-66
126. [No authors listed] Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet* 1999; 354 (9178): 533-40
127. Roberts JT, von der Maase H, Sengelov L et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine/cisplatin and

- methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer. *Ann Oncol* 2006;17 (5): 118-22
128. Matin SF, Margulis V, Kamat A et al. Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. *Cancer* 2010; 116: 3127-34
129. Youssef RF, Shariat SF, Lotan Y et al. Prognostic effect of urinary bladder carcinoma in situ on clinical outcome of subsequent upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2011; 77: 861-6
130. Bamias A, Deliveliotis C, Fountzilas G et al. Adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin in patients with advanced carcinoma of the upper urinary tract: a study by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2150-4
131. Kwak C, Lee SE, Jeong IG et al. Adjuvant systemic chemotherapy in the treatment of patients with invasive transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* 2006; 68: 53-7
132. Soga N, Arima K, Sugimura Y. Adjuvant methotrexate, vinblastine, adriamycin, and cisplatin chemotherapy has potential to prevent recurrence of bladder tumors after surgical removal of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Int J Urol* 2008; 15: 800-3
133. Vassilakopoulou M, de la Motte Rouge T, Colin P et al. Outcomes after adjuvant chemotherapy in the treatment of high-risk urothelial carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UC): results from a large multicenter collaborative study. *Cancer* 2011; 117: 5500-8
134. O'Brien T, Ray E, Singh R et al. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a

- prospective, multicentre, randomized clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C trial). *Eur Urol* 2011; 60: 703-10
135. Terakawa T, Miyake H, Muramaki M et al. Risk factors for intravesical recurrence after surgical management of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* 2008;71 (1): 123-7
136. Cornu JN, Rouprêt M, Carpentier X et al. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *World J Urol* 2010; 28 (2): 151-6
137. Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF et al. Location of the primary tumor is not an independent predictor of cancer specific mortality in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2009; 182: 2177-81
138. Van der Poel HG, Antonini N, Van Tinteren H et al. Upper urinary tract cancer: location is correlated with prognosis. *Eur Urol* 2005; 48: 438
139. Park S, Hong B, Kim CS et al. The impact of tumor location on prognosis of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* 2004; 171: 621-5
140. Akdogan B, Dogan HS, Eskicorapci SY et al. Prognostic significance of bladder tumor history and tumor location in upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 2006; 176 (1): 48-52
141. Dragičević D, Đokić M, Pekmezović T et al. Survival of patients with transitional cell carcinoma of the ureter and pelvis in Balkan endemic nephropathy and non-endemic areas of Serbia. *BJU Int* 2007; 99: 1357-62
142. Čukuranović R, Ignjatović M, Stefanović V. Urinary tract tumors and Balkan nephropathy in South Morava river basin. *Kidney Int* 1991; 40 (34): 80-4
143. Vukelić M, Sostarić B, Belicza M. Pathomorphology of Balkan endemic nephropathy. *Food Chem Toxicol* 1992; 30: 193-200

144. Karmaus W, Dimitrov P, Simeonov V et al. Offspring of parents with Balkan Endemic Nephropathy have higher C-reactive protein levels suggestive of inflammatory processes: a longitudinal study. *BMC Nephrol* 2009; 10: 10
145. Grollman AP, Jelakovi B. Role of environmental toxins in endemic (Balkan) nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2817-23
146. Bukvić D, Janković S, Dukanović L et al. Survival of Balkan endemic nephropathy patients. *Nephron* 2000;86 (4): 463-6
147. Janković S, Marinković J, Radovanović Z. Survival of the upper-urothelial-cancer patients from the Balkan nephropathy endemic and nonendemic areas. *Eur Urol* 1988; 15 (1-2): 59-61
148. Miyake H, Hara I, Arakawa S et al. A clinicopathological study of bladder cancer associated with upper urinary tract cancer. *BJU Int* 2000; 85: 37-41
149. Hafner C, Knuechel R, Zanardo L et al. Evidence for oligoclonality and tumor spread by intraluminal seeding in multifocal urothelial carcinomas of the upper and lower urinary tract. *Oncogene* 2001; 20: 4910-5
150. Hafner C, Knuechel R, Stoehr R et al. Clonality of multifocal urothelial carcinomas: 10 years of molecular genetic studies. *Int J Cancer* 2002; 101: 1-6
151. Kakizoe T, Fujita J, Murase T et al. Transitional cell carcinoma of the bladder in patients with renal pelvic and ureteral cancer. *J Urol* 1980; 124: 17-9
152. Koda S, Mita K, Shigeta M et al. Risk factors for intravesical recurrence following urothelial carcinoma of the upper urinary tract: no relationship to the mode of surgery. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37 (4): 296-301
153. Zigeuner RE, Hutterer G, Chromecki T et al. Bladder tumor development after urothelial carcinoma of the upper urinary tract is related to primary tumor location. *BJU Int* 2006; 98: 1181-6

Biografija autora

Bogomir Milojević je rođen u Kruševcu 26.02.1981. godine. Nakon završene osnovne i srednje medicinske škole, 2000. godine je upisao Medicinski Fakultet u Beogradu. Završio je Medicinski fakultet 2006. godine sa prosečnom ocenom 8,54. Nakon završenog stručnog staža i položenog državnog ispita, upisao je specijalističke akademske studije iz vaskularne hirurgije 2006. godine. Stalni radni odnos na Klinici za urologiju KCS dobio 2009. godine. Doktorske studije iz epidemiologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu upisao je 2008. godine. Aktivno je učestvovao na brojnim kongresima, kursevima, seminarima i stručnim sastancima u zemlji i inostranstvu. Održao je nekoliko predavanja u okviru Urološke sekcije SLD. U toku 2011. godine učestvovao je u izvođenju vežbi za predmet Napisati, objaviti i prezentovati naučno delo u okviru Specijalističkih akademskih studija na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Od 2009-2011. godine je bio angažovan kao istraživač u kliničkoj studiji faze III „Tapentadol Cancer Pain Study”, a od marta 2010. godine je istraživač u randomizovanoj kliničkoj studiji faze III u kojoj se ispituje terapija kod ispitanika sa uznapredovalim karcinomom bubrežnih ćelija. Od 2011. godine je član projekata „Epidemiološka istraživanja faktora rizika za odabrane poremećaje zdravlja“, Ministarstva nauke i tehnologije Republike Srbije, (ugovor br 175042 -2011-2014). U 2011-oj je stekao uslov za prijavu doktorske teze.

Radovi u časopisima indeksiranim u Current Contents-u:

1. **Milojevic B**, Djokic M, Sipetic-Grujicic S et al. Bladder cancer after managing upper urinary tract transitional cell carcinoma: risk factors and survival. *Int Urol Nephrol* 2011; 43 (3): 729-35
2. **Milojevic B**, Djokic M, Sipetic-Grujicic S et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: location is not correlated with prognosis. *BJU Int* 2012;109(7): 1037-42
3. **Milojevic B**, Djokic M, Sipetic-Grujicic S et al. Prognostic significance of non-muscle-invasive bladder tumor history in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* DOI: 10.1016/j. urolonc. 2012.03.004

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Milajević Bogomir

број уписа 08-DS-EP-29

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

PREŽIVJAVANJE PACIJENATA SA MALIGNIM TUMOROM BORNJEG KROTELIJUMA
POSLE NEFROURETEREKTOMIJE I FAKTORI RIZIKA ZA NASTAJANJE MALIGNOG TUMORA
MOKRAČNE BEŠIKE

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 24. 11. 2012.

Milajević Bogomir

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске
верзије докторског рада

Име и презиме аутора Богомир Милојевић

Број уписа 08-DS-EP-29

Студијски програм EPIDEMIOLOGIJA

Наслов рада PREŽIVJAVANJE PACIJENATA SA MALIGNIM TUMOROM GORNJEG UROTELIJUMA POSLE
NEFROURETEREKTOMIJE I FAKTORI RIZIKA ZA NASTAJANJE MALIGNOG TUMORA MORACINE
BEŠIKE

Ментор PROF. DR MILAN ĐOKIĆ

Потписани 

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 24.11.2012.

Милојевић Богомир

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

PREŽIVJAVANJE PACIJENATA SA MALIGNIM TUMOROM GORNJEG UROTELIJUMA POSLE
LIEFROURETEREKTOMIJE I FAKTORI RIZIKA ZA NASTAJANJE MALIGNOG TUMORA MOKRAČNE BEŠIKE

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство

2. Ауторство - некомерцијално

3. Ауторство – некомерцијално – без прераде

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима

5. Ауторство – без прераде

6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 24. 11. 2012

Milijević Bogomir