

## ОБОСТРАНИ ТУМОРИ ГОРЊЕГ УРОТЕЛИЈУМА

Милан ЂОКИЋ, Дејан ДРАГИЧЕВИЋ, Јован НИКОЛИЋ,  
Светомир ДРАГИЋЕВИЋ, Драгана РАДИВОЈЕВИЋ

Институт за урологију и нефрологију, Клинички центар Србије, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** У нашој земљи је забележена висока инциденција оболевања од тумора горњег уротелијума, а нарочито у регионима балканске ендемске нефропатије. У овим регионима запажена је и честа појава обостраних тумора, што је изузетно ретко у другим приказима болесника. Код болесника с обостраним туморима потребна је посебна тактика у лечењу.

**Циљ рада** Циљ рада је био да се прикажу епидемиолошке, патоанатомске, патохистолошке и клиничке одлике обостраних тумора горњег уротелијума и оцене резултати њиховог лечења.

**Метод рада** Ретроспективно је испитано 12 болесника (пет жена и седам мушкараца) с обостраним туморима горњег уротелијума који су лечени од 1992. до 1996. године према епидемиолошким, клиничким, патоанатомским и патохистолошким одликама, врсти хируршког лечења и успеху лечења.

**Резултати** У посматраном периоду обостраност тумора горњег уротелијума је дијагностикована код 8,2% испитаника. Од 12 болесника 11 их је било из региона балканске ендемске нефропатије. Инсуфицијенција рада бубрега је утврђена код 66% болесника. Обостраност тумора је била скоро подједнако симултана и сукцесивна (7:5). Радикално хируршко лечење (тотална нефроуретеректомија) примењено је на девет бубрега код девет болесника, а конзервирајуће операције су урађене на 15 бубрега код 12 болесника. Резултати лечења су процењени на основу ипсилатералног рецидива и стопе петогодишњег преживљавања. Рецидив је значајно зависио од стадијума тумора и степена малигнитета ( $p < 0,05$ ), не од врсте хируршког конзервирајућег лечења, а забележен је код 26,6% испитаника. Петогодишње преживљавање је било 58,33%. Главни узрок смрти био је везан за даљу еволуцију тумора, рецидив, односно дисеминацију тумора, а код једног болесника у питању су биле компликације инсуфицијенције рада бубрега.

**Закључак** У нашој земљи обострани тумори горњег уротелијума се јављају код значајног броја особа и углавном су праћени инсуфицијенцијом рада бубрега. Успех лечења пре свега зависи од степена малигнитета и стадијума тумора, а не од избора хируршког метода у конзервирајућем поступку, мада и инсуфицијенција рада бубрега, односно њене компликације представљају значајан фактор ризика за болеснике с овим обољењем.

**Кључне речи:** обострани тумори горњег уротелијума; балканска ендемска нефропатија; инсуфицијенција рада бубрега; конзервирајуће операције

### УВОД

У нашој земљи, према подацима из литературе, тумори горњег уротелијума се јављају са високом инциденцијом у регионима балканске ендемске нефропатије (БЕН) или вероватним регионима ендемске нефропатије (ВБЕН) [1, 2]. У овим регионима је инциденција тумора око стотину пута већа него у другим регионима [1]. Слични подаци се наводе и у другим балканским земљама где је забележена БЕН.

Код болесника с туморима горњег уротелијума у нашој земљи често се дијагностикују обострани тумори (8%), али са значајно вишом инциденцијом у регионима БЕН (13%) и ВБЕН (6%), него у другим регионима (3%) [2]. Према анализама ових тумора у другим земљама, утврђена је мала инциденција обостраних тумора, те се обично анализирају појединачни случајеви, док су серије са више случајева обостраних тумора ретке. Једну од највећих серија обостраних тумора горњег уротелијума код 45 болесника из наше земље приказао је Петковић [3].

Туморе горњег уротелијума, поред њихове изразите везаности за одређене регионе (БЕН и ВБЕН) и обостраност, одликује и честа инсуфицијенција рада бубрега. Она се дијагностикује код 36% болесника у тренутку постављања дијагнозе тумора: у региону БЕН код 45% болесника, у региону ВБЕН код 35%, а у другим регионима код 25% болесника [2].

### ЦИЉ РАДА

Имајући у виду наведене специфичности тумора горњег уротелијума у нашој земљи, желели смо да испитивањем 12 болесника с обостраним туморима проценимо епидемиолошке, клиничке, патоанатомске и патохистолошке одлике тих тумора. Такође, циљ рада је био и да се оцене резултати лечења болесника с овим обољењем ако се у виду имају две битне одлике које свако лечење чине деликатним – обостраност тумора и инсуфицијенција рада бубрега.

### МЕТОД РАДА

Рад представља ретроспективно испитивање 12 болесника с обостраним туморима уротракта који су лечени од 1992. до 1996. године. У том периоду лечена су укупно 143 болесника с туморима горњег уротелијума, пре чему болесници с обостраним тумором чине 8,2% целе серије. Испитивање је обухватило: епидемиолошке одлике тумора – дистрибуцију тумора према полу, просечну старост болесника, место рођења (региони БЕН или други), затим клиничке одлике, које обухватају анамнестичке податке, начин постављања дијагнозе, функцију бубрега, обостраност у времену (сукцесивна или симултана), и патоанатомске и патохистолошке одлике – локализацију тумора,

удруженост с туморима бешике, стадијум развића тумора и степен малигнитета. Посебно су процењени примењена терапија, врста хируршког лечења, настанак рецидива у односу на степен малигнитета, стадијум тумора и врста примењене операције. Успешност лечења је изражена стопом петогодишњег преживљавања и анализом узрока смрти.

У статистичкој обради података коришћени су:  $\chi^2$ -тест, Студентов  $t$ -тест, Спирманова (*Spearman*) корелација непараметарских вредности, анализа варијансе (*one-way*), коефицијент варијације (*CV*), средња вредност, медијана и стандардна девијација.

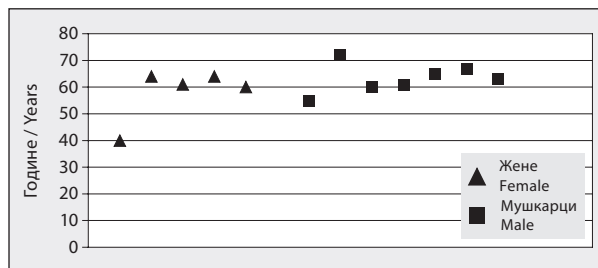
## РЕЗУЛТАТИ

### Епидемиолошке одлике

Од 12 испитаника било је пет жена и седам мушкараца. Жене су у просеку биле старе  $57,8 \pm 10,11$  година, а мушкарци  $63,28 \pm 5,03$  године. Најмлађа болесница је имала 40 година у тренутку постављања дијагнозе, а најстарија 64 године, док је најмлађи мушкарац имао 55 година, а најстарији 72 године. Средње животно доба за целу групу било је  $61 \pm 7,83$  године. Према просечној старости, мушкарци су били статистички високо значајно старији од жена –  $t=3,533$ ;  $p < 0,01$  (Графикон 1).

Када је реч о дистрибуцији према полу испитаника, није било статистичке разлике ( $\chi^2=0,382$ ;  $p > 0,05$ ), односно утврђена је подједнака инциденција обо страних тумора код испитаника оба пола.

Анализа места рођења за сваког болесника је показала да је 11 испитаника било из региона БЕН, а само је један мушкарац из другог региона. Утврђена је висока статистичка значајност у погледу утицаја географског региона на настанак обо страних тумора ( $\chi^2=7,831$ ;  $p < 0,01$ ).



ГРАФИКОН 1. Дистрибуција болесника по полу и старости.  
GRAPH 1. Gender and age distribution of patients.

### Клинички подаци

Код седам болесника (58%) макроскопска хематурија је била разлог јављања на преглед и постављања дијагнозе тумора горњег уротелијума, док је код пет болесника тумор откривен на контролним прегледима после већ урађене операције: код четири болесника после операције због тумора горњег уротелијума са друге стране, а код једног после операције тумора бешике, тј. трансуретралне ресекције (ТУР). Код свих испитаника дијагноза је постављена рендгенским контрастним снимањем (интравенском урогра-

фијом – ИВУ, ретроградном уретеропијелографијом и антеградном пијелографијом). Анамнестички подаци, од којих је, свакако, најважнији податак о макроскопској хематурији, и контролни прегледи после хируршког лечења због тумора уротелијума били су подједнако значајни у откривању обо страних тумора горњег уротелијума ( $\chi^2=0,333$ ;  $p > 0,05$ ).

Обостраност тумора дијагностикована је у истом тренутку на обе стране уротракта (синхрона обо страност) код седам болесника, док је код пет болесника утврђена сукцесивна обо страност. Није забележена статистички значајна разлика у инциденцији синхроних и сукцесивних обо страних тумора ( $\chi^2=0,333$ ;  $p > 0,05$ ).

Код пет болесника са сукцесивном обо страном тумора, код којих је урађена радикална интервенција на једној страни уротракта, време до откривања тумора на другој страни било је од шест до 18 месеци (6, 7, 12, 15 и 18 месеци), са просечним периодом од 11,6 месеци ( $SD=4,587$ ; медијана 12 месеци;  $CV > 30\%$ ). У статистичком смислу, реч је о хетерогеној групи, те је време настанка новог тумора на другој страни уротракта врло различито.

У тренутку постављања дијагнозе код четири болесника је утврђена нормална функција бубрега, а вредности креатинемije су биле мање од  $130 \mu\text{mol/l}$ . Код шест болесника ниво креатинина у серуму је био повишен (до  $200 \mu\text{mol/l}$ ), а код два болесника већи од  $200 \mu\text{mol/l}$ . Ни код једног болесника није утврђена терминална инсуфицијенција рада бубрега, која би захтевала хемодијализу. Дакле, инсуфицијенција бубрега је дијагностикована код осам болесника, односно код две трећине (66,6%), што је статистички високо значајно –  $\chi^2=13,33$ ;  $p < 0,01$ .

### Патоанатомске и патохистолошке одлике

Анализом 24 пијелокаликсна система и уретера код 12 испитаника уочено је да је највећи број тумора био на уретеру (15 јединица), а на пијелокаликсном систему на девет јединица, што представља високо значајну разлику ( $\chi^2=15,00$ ;  $p < 0,01$ ). Ни код једног болесника није било двоструке локализације тумора, тј. и на уретру и на пијелокаликсном систему.

Тумори мокраћне бешике удружени са туморима горњег уротелијума утврђени су код два болесника, код једног пре и у тренутку постављања дијагнозе тумора горњег уротелијума, а код једног у тренутку постављања дијагнозе тумора горњег уротелијума. Удруженост тумора бешике са тумором горњег уротелијума је статистички значајна ( $\chi^2=5,333$ ;  $p < 0,05$ ). У оба случаја тумори су били суперфицијалне природе, а лечени су конзервирајућим поступком за бешику – електроресекцијом (ТУР).

Сви тумори горњег уротелијума били су интермедијарни карциноми, а код једног болесника уочени су и знаци сквамозне метаплазије тумора. Постоперациона патоанатомска и патохистолошка анализа је показала стадијум и степен малигнитета који су се код неких болесника разликовали од хируршке процене: код четири болесника утврђен је виши стадијум и виши степен малигнитета него што је про-

ТАБЕЛА 1. Стадијум и степен малигнитета тумора.  
TABLE 1. Tumor stage and grade.

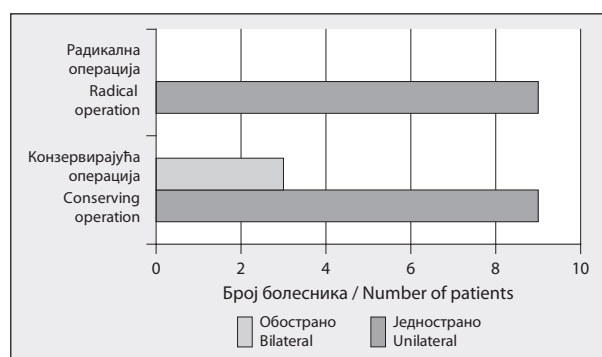
Параметар Parameter	Стадијум тумора Tumor stage			Степен малигнитета Tumor grade		
	pT1	pT2	pT3	I	II	III
Број бубрежних јединица Number of kidney units	4	7	4	2	12	1

цењено на операцији – тумор pT3 стадијума, од којих један и трећег степена малигнитета (Табела 1). Са високом значајношћу заступљени су и стадијум pT2 ( $\chi^2=12,00$ ;  $p<0,01$ ) и други степен малигнитета ( $p<0,01$ ).

### Лечење

Код три болесника конзервирајућа операција је примењена обострано, а код девет болесника с једне стране, док је са друге урађена радикална операција – тотална нефроуретеректомија. Радикална операција је код пет болесника урађена пре постављања дијагнозе тумора с друге стране, где је реч била о сукцесивној или метахроној обостраности, а код четири болесника, код којих је дијагностикована синхронна обостраност тумора, непосредно пре конзервирајуће операције (код једног болесника) или непосредно после операције (код три болесника) (Графикон 2). Индикације за радикалне операције су биле засноване на патоанатомским и патохистолошким принципима: код пет болесника мултиплост тумора на захваћеној страни, а код четири инфилтрациони стадијум тумора T3 и величина тумора од најмање 3 cm, са локализацијом у уретеру и консекутивном дилатацијом ПК система и тешким оштећењем функције бубрега.

Посебно су анализиране конзервирајуће операције урађене на 15 бубрега код 12 болесника. У питању су били тумори пречника до 2 cm с узаном базом и неизмењеном околином, неизраженог инфилтрационог раста и малог малигног потенцијала. Код 12 бубрега забележени су уједно и солитарни тумори, а код три тумора на уретеру уочена су по два мала тумора описаних особина, која су била у блиском односу, тј. на истој локализацији. Избор операције (радикална или конзервирајућа) високо значајно је зави-



ГРАФИКОН 2. Операције урађене на једној страни и на обе стране.  
GRAPH 2. Unilateralism and bilateralism of performed procedures.

ТАБЕЛА 2. Операције код болесника с обостраним тумором.  
TABLE 2. Operations in patients with bilateral tumors.

Операција Operation	Број бубрежних јединица Number of kidney units	Број болесника Number of patients
Радикална – тотална нефроуретеректомија Radical – total nephroureterectomy	9	9
Конзервирајуће операције Conservative operations		
<i>Ablatio tu pyeli</i>	3	3
<i>Ablatio tu ureteris</i>	4	3
<i>Resectio pyeli</i>	3	3
<i>Resectio ureteris</i>	5	3

сио од индикација, патоанатомских и патохистолошких одлика ( $p=0,875$ ;  $p<0,01$ ).

Као конзервирајући поступци коришћене су аблација тумора (туморектомија) и ресекција уротракта са тумором, те његова реконструкција. Урађено је укупно осам туморектомија и седам ресекција уротракта с реконструкцијом (Табела 2). Интраоперационих и постоперационих компликација није било.

### Резултат лечења

После хируршког лечења болесници су надгледани од пет до десет година, у просеку  $86\pm 17,09$  месеци. Током тог периода рецидив болести се јавио код четири болесника, односно на четири бубрега од 15 код којих је урађена конзервирајућа операција (26,6%). Код осталих болесника (73%,4%) рецидив је забележен током 12 месеци од операције. Болесници без рецидива представљају статистички значајан део ( $\chi^2=17,821$ ;  $p<0,05$ ). Просечно време јављања рецидива било је 7,25 месеци (медијана 6,5 месеци;  $SD=2,947$ ;  $CV>30\%$ ), што показује да је време настанка рецидива у посматраном периоду било различито, али релативно кратко после операције.

Код једног болесника с рецидивом тумора на уретеру поново је урађена конзервирајућа операција јер се реч била о малом површном тумору, а овај болесник је четири године после друге операције без новог рецидива. Код три болесника у другом акту урађена је нефроуретеректомија и болесници су упућени на хемодијализу. Код свих болесника јавио се истострани рецидив, односно тумор на страни уротракта где је рађена конзервирајућа операција. Резултати анализе настанка рецидива тумора према врсти конзервирајуће операције приказани су у табели 3. Настанак рецидива према врсти конзервирајуће операције не показује значајну разлику ( $F=0,693$ ;  $p>0,05$ ).

Настанак рецидива је, према стадијуму тумора, био различит (Табела 4). Високо је значајна веза између рецидива и стадијума тумора: код тумора вишег стадијума већа је учесталост рецидива ( $p=0,925$ ;  $p<0,01$ ).

Резултати анализе настанка рецидива према степеном малигнитета тумора приказани су у табели 5. Уочено је да је рецидив високо значајно у вези са степеном малигнитета: што је виши степен малигните-

ТАБЕЛА 3. Рецидив према типу операције.  
TABLE 3. Relapse according to the type of operation.

Операција Operation	Број болесника Number of patients	Рецидив Relapse
<i>Ablatio tu pyeli</i>	3	1
<i>Ablatio tu ureteris</i>	4	2
<i>Resectio pyeli</i>	3	0
<i>Resectio ureteris</i>	5	1
Укупно Total	15	4 (26.6%)

ТАБЕЛА 4. Рецидив према стадијуму тумора.  
TABLE 4. Relapse according to the stage.

Стадијум Stage	Број болесника Number of patients	Рецидив Relapse
<i>pT1</i>	4	1
<i>pT2</i>	7	1
<i>pT3</i>	4	2
Укупно Total	15	4 (26.6%)

та тумора, већа је инциденција настанка рецидива ( $p=0,936$ ;  $p<0,01$ ).

Петогодишње преживљавање забележено је код седам болесника (58,33%) и утврђено је да се не разликује значајно од леталитета (6:4). Код три болесника узрок смрти је био рецидив на страни радикалне интервенције, а примарни тумор је био *pT3, N2, Mo* и његова даља дисеминација. Код једног болесника узрок смрти су биле метастазе на јетри откривене шест месеци од операције, а тумор је квалификован као *pT2, No, Mo*. Један болесник је умро од компликација на хемодијализи пошто је после конзервирајуће операције на једином бубрегу и рецидива обављена радикална интервенција а болесник упућен на хемодијализу. Код три преминула болесника тумор је био трећег степена малигнитета, код једног другог, а код једног првог (Табела 6). Доминантан узрок смрти био је рецидив тумора ( $\chi^2=5,241$ ;  $p<0,05$ ).

ТАБЕЛА 5. Рецидив према степену малигнитета тумора.  
TABLE 5. Relapse according to the grade.

Степен малигнитета Tumor grade	Број болесника Number of patients	Рецидив Relapse
<i>I</i>	2	0
<i>II</i>	13	3
<i>III</i>	1	1
Укупно Total	15	4 (26.6%)

ТАБЕЛА 6. Леталитет код болесника с обостраним тумором.  
TABLE 6. Mortality of the operated bilateral tumor patients.

Узрок смрти Cause of death	Број смртних исхода Number of lethal outcome
Локални рецидив Local relapse	3
Вишеструке метастазе Multiple metastases	1
Компликације хемодијализе Complications of hemodialysis	1
Укупно Total	5 (41.6%)

## ДИСКУСИЈА

Тумори горњег уротелијума код наших болесника често су праћени инсуфицијенцијом рада бубрега, а одликује их и обостраност [1-4]. Обостраност тумора горњег уротелијума је у другим земљама мала: 2% [5], 2,5% [6], 1,86% [7], 2,3% [8], 3,8% [9]. У ранијој анализи болесника с туморима горњег уротелијума у нашој земљи обострани тумори су дијагностиковани код 8% испитаника [2], што је у сагласности са садашњим налазом од 8,2%. Међутим, тумори горњег уротелијума код наших болесника су под јаким утицајем географског фактора, као, уосталом, и у још неким земљама Балкана (Босна и Херцеговина, Румунија, Бугарска). Наиме, у овим земљама постоје региони с ендемском балканском нефропатијом (БЕН), где је инциденција тумора и сто пута већа него у другим регионима. Новија саопштења бугарских аутора постављају сумњу у даљу везу тумора горњег уротелијума и ендемске нефропатије: од 29 болесника с тумором лечених у последњем периоду, само четири су била из региона БЕН [10]. Слична веза тумора горњег уротелијума и одређеног терена забележена је и у раду аутора из Тајвана, где већина болесника долази из ендемског подручја. Чак 88% болесника с туморима горњег уротелијума је из јужног дела земље [11, 12]. И настанак обостраних тумора је значајно веће у регионима БЕН и вероватним регионима ендемске нефропатије (ВБЕН). Тако је у ранијој анализи болесника из Југославије показано да је проценат ових тумора у регионима БЕН 13%, у ВБЕН 6%, а у другим регионима 2% [2]. Од 12 наших болесника, 11 их је из региона БЕН.

Друга важна одлика болесника из Југославије је честа инсуфицијенција рада бубрега, а посебно код болесника с обостраним туморима. У истраживањима других аутора инсуфицијенција рада бубрега се ретко наводи, ако се изузму она где се истовремено испитује и неки облик нефропатије. Инсуфицијенција бубрега се тако дијагностикује код болесника с туморима удруженим с аналгезном нефропатијом, где је узрок нефропатије токсично дејство неких биљака (*Aristolochia fangchi*), или код дуге примене циклофосамида [13-16]. У ранијим испитивањима инсуфицијенција рада бубрега се помиње код Блума (*Bloom*) и сарадника [17], без посебне везе са било којим обликом нефропатије. Укратко, инсуфицијенција рада бубрега се јавља, пре свега, код болесника код којих су тумори у вези са неким обликом интерстицијумске хроничне нефропатије (токсична, балканска, аналгезна). Тада се дијагностикују интерстицијумске промене на бубрезима, удружене с туморима горњег уротелијума.

У првим испитивањима болесника у Југославији наводи се висок проценат инсуфицијенције рада бубрега: 60% у регионима БЕН и 40% у другим регионима [1]. У испитивању из 1999. године код 766 болесника инсуфицијенција бубрега је дијагностикована код 45% болесника из региона БЕН, 35% из ВБЕН и 25% из других региона [2]. У нашој анализи обостраних тумора инсуфицијенција бубрега са бележи у изузетно високом проценту, било као почетна или изразита, код две трећине болесника (66,6%). Како је

11 од 12 испитаника било из региона БЕН, јасан је доминантан утицај географског фактора и на настајак обостраности тумора и на настајак инсуфицијенције рада бубрега. Може се претпоставити да је обостраност тумора у вези с интензивним утицајем ноксе у регионима која доводи и до изразитог оштећења паренхима бубрега, али је инсуфицијенција потенцијално и у вези с обостраним опструкционим ефектом који дају обострани тумори.

Дистрибуција према полу (пет жена и седам мушкараца) одговара општој дистрибуцији код болесника у нашој земљи (1:1), са чешћим захватањем жена у подручјима БЕН, а мушкараца у другим подручјима [2], што је потпуно различито у већини других испитивања, где су мушкарци значајно више захваћени: од 2,9:1 [18], 3,4:1 [5], до 6,7: 1 [8], сем на Тајвану, где жене нешто чешће оболевају (1,3:1) [12]. У испитивањима тумора који су удружени с познатим ноксама – код аналгезног абзуса, биљне нефропатије (нефропатије „кинеског биља“), циклофосфамидске нефропатије – однос полова је у сразмери с изложеношћу токсичном агенсу [13-16, 19, 20]. Сличност болесника с туморима горњег уротелијума из наше земље и оних из Тајвана је двострука: у ендемичности и дистрибуцији према полу.

Када је у питању просечна старост болесника, жене су биле млађе него мушкарци, што се разликује од ранијих резултата забележених у великој серији болесника из Југославије. Ипак, с обзиром на број болесника, ово треба схватити условно. У другим истраживањима просечна старост се не приказује посебно за жене и мушкарце, али се наводи да је за све испитанике, независно од пола, између 60 и 70 година [5, 8]. У испитивању у које је укључено 766 болесника из Југославије [2], просечна старост испитаника је била нижа.

Занимљиво је да је хематурија била подједнако значајна за постављање дијагнозе обостраног тумора колико и систематске повремене контроле болесника већ оперисаних од тумора уротракта, што још једном истиче неопходност спровођења ових прегледа. Ово је значајно не само због сукцесивне обостраности тумора горњег уротелијума, већ и због тумора мокраћне бешике, који могу настати када и тумори горњег уротелијума. Локализација тумора на уретеру је била најчешћа код испитаника наше студије, што није у складу с испитивањима других аутора, где је најчешћа локализација била на пијелокаликсном систему, па онда уретеру. И релативно мала учесталост тумора мокраћне бешике (16%) разликује нашу серију болесника с обостраним туморима од других серија, где је учесталост много већа: 36,4% [6], 41,6% [21], 43,2% [22], 50% [23]. Разлог за ово може бити у краткој преклиничкој еволуцији тумора горњег уротелијума. Наиме, откривање почетних облика тумора на другој страни уротракта код сукцесивне обостраности на основу систематских контрола после хируршког лечења тумора скраћује преклиничку еволуција тумора горњег уротелијума. Чини се логичним да се тумори бешике јављају чешће код тумора горњег уротелијума са дугом еволуцијом, на основу њихове каналикулне дисеминације.

Карциноми прелазног епитела су типични код наших болесника. Платоцелуларни карциноми се изу-

зетно ретко бележе код болесника у Југославији [2], аденокарциноми још ређе, тако да су и у овој серији одабраних болесника с обостраним туморима само код једног уочени знаци сквамозне метаплазије. Ово је разумљиво с обзиром на то да код наших болесника, као предиспонирајући фактор, није дијагностикована хронична иритација, као што је калкулоза, инфекција, већ је уочена везаност тумора за регионе са балканском ендемском нефропатијом.

Тумор на супротној страни уротракта се јавља без уочљиве статистичке правилности. Реч је о хетерогеној појави у временском смислу, али се, свакако, може закључити да је најкритичнији период првих 18 месеци надгледања болесника, у којем су откривени сви болесници са сукцесивном обостраношћу тумора. Ово несумњиво истиче потребу честих контрола оперисаних болесника, нарочито током раног периода. Стога постоје изгледи да се тумор на супротној страни уротракта открије у раној фази развоја, што даје могућност за примену конзервирајућих операција.

Код девет болесника је с једне стране урађена радикална интервенција – тотална нефроуретеректомија. Индикације су биле патоанатомске и патохистолошке: висок степен малигнитета тумора, висок стадијум тумора, тешко оштећење бубрега на тој страни. Код три болесника је било могуће обавити конзервирајућу операцију на обе стране, јер су управо патохистолошки и патоанатомски услови то дозвољавали, као и код осталих девет болесника где је на једној страни урађена конзервирајућа операција. Ипак, код четири болесника с тумором *pT3*, од којих је један тумор био и трећег степена малигнитета, одлука да се уради конзервирајућа операција донета је на основу лоше процене стадијума и патохистолошких одлика тумора, односно њиховог потцењивања. Резултат ових операција је, како се показало, био лош.

Стадијум *pT2* и други степен малигнитета су најчешћи налаз код тумора где је примењена конзервирајућа операција. Тумори вишег стадијума (*pT3*) и вишег степена малигнитета (трећи степен) нису били погодни за конзервирајуће хируршко лечење. Конзервирајуће операције урађене на туморима *pT3* имале су консекутиван рецидив на два од четири бубрега. Рецидив је настао и код јединог тумора трећег степена малигнитета. Рецидиви су забележени у релативно кратком периоду после операције (сви у првих 12 месеци), што још једном истиче неопходност ригорозних контрола у овом периоду. Контроле су потребније пре због настанка рецидива, који се јавио код 26,6% наших испитаника, него због евентуалне обостраности, која је забележена код 8,2% њих. У серијама других аутора истострани рецидив је забележен код 13,6% [24], 23% [25] и 38,6% [22] болесника.

Настајак рецидива статистички не показује зависност од примењене хируршке интервенције (туморектомија или ресекција дела уротракта са тумором), што је вероватно последица адекватног избора хируршког поступка: за екстензивнији тумор екстензивнији хируршки захват, и обрнуто. Рецидив је несумњиво био у врло израженој вези са степеном малигнитета тумора и стадијумом његовог развића.

Преживљавање болесника током петогодишњег периода било је 58,33%, што је у складу с наводи-ма других аутора и њиховим серијама испитаника с туморима горњег уротелијума свих локализација: 39,5% [17], 57% [22], 69% [23]. Резултати ранијих студија у Југославији су показали да је петогодишње преживљавање болесника после конзервирајуће операције 67% [4]. Имајући у виду чињеницу да је реч била о обостраним туморима, код две трећине болесника с инсуфицијенцијом рада бубрега и два болесника с тумором бешике лошија стопа петогодишњег преживљавања је разумљива.

Узрок смрти код четири од пет болесника био је тумор, развој рецидива или метастаза, али без значаја нису ни компликације инсуфицијенције рада бубрега, која је у великој мери одликовала стање наших болесника, често стварајући дилему у избору хируршког поступка: конзервирајућу операцију код недовољно повољних патоанатомских и патохистолошких одлика тумора или радикалну хируршку интервенцију. Због непредвидљивости настанка сукцесивне обостраности или инсуфицијенције бубрега код тумора дијагностикованог на једној страни уротракта, тежили смо конзервирајућем хируршком лечењу према селективним индикацијама: мали тумор, низак стадијум и низак степен малигнитета, посебно код младих болесника.

### ЗАКЉУЧАК

Обостраност тумора горњег уротелијума у нашој земљи и даље се дијагностикује код значајног броја болесника, посебно у ендемским подручјима, а праћена је и инсуфицијенцијом рада бубрега код такође великог броја оболелих особа. Ово оправдава тежњу да се увек примени конзервирајућа операција када патоанатомске и патохистолошке одлике тумора то дозвољавају. Два најзначајнија фактора за успешност лечења су степен малигнитета и стадијум тумора, док је избор хируршког поступка у нашем истраживању био без значаја. Резултати лечења ових болесника у нашој студији су компарабилни с резултатима других аутора који су испитивали болеснике с туморима горњег уротелијума, а које нису „оптерећене” великим процентом обостраних тумора и инсуфицијенцијом бубрега.

### ЛИТЕРАТУРА

- Petković SD. Epidemiology and treatment of renal pelvic and ureteral tumours. *J Urol* 1975; 114: 858-65.
- Djokic M, Hadži-Djokic J, Nikolic J, Dragicevic D, Radivojevic D. Comparison of upper urinary tract tumors in the region of Balkan endemic nephropathy with urothelial tumors observed in other regions. *Progrès en Urologie* 1999; 61-8.
- Petkovic SD. Treatment of bilateral renal pelvic and ureteral tumors. A review of 45 cases. *Eur Urol* 1978; 4(6):397-400.
- Djokic M, Hadži-Djokic J, Nikolic J, Dragicevic D, Durutovic O, Radivojevic D. Upper urinary tract tumours: results of conservative surgery. *Progrès en Urologie* 2001; 11:1231-8.
- Mazeman E. Tumeurs de la voie excrétrice haute. Considérations générale, étiopathogénie et modalités d'extension. In: *Journées Urologiques de Necker*. Paris: Masson; 1981. p.1-9.
- Krogh J, Kvist E, Rye B. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: prognostic variables and postoperative recurrences. *Br J Urol* 1991; 67(1):32-6.
- Yokoyama M, Kawai K, Shoji F, et al. Treatment in 50 cases of transitional cell carcinoma in renal pelvis and ureter. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1990; 81(7):1031-8.
- Loze JF, Ducassou J, Hermanowicz M, Serment G, Richaud C. Tumors of the upper urinary tract. Analysis of a series of 85 cases. *J Urol (Paris)* 1984; 90(2):111-6.
- Munoz VD, Rebassa LM, Hidalgo PF, et al. Tumors of the upper urinary tract: epidemiology, clinical, and diagnosis. *Arch Esp Urol* 1998; 51(10):983-9.
- Panchev P, Kumanov H, Yanev K. Urothelial tumors versus "endemic" nephropathy – myth or reality? *Khirurgia (Sofia)* 1998; 53(6):44-6.
- Chiang PH, Huang MS, Tsai CJK, Tsai EM, Huang CH, Chiang CP. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter in Taiwan. DNA analysis by flow cytometry. *Cancer* 1993; 71(12): 3988-92.
- Chou YH, Huang CH. Unusual clinical presentation of upper urothelial carcinoma in Taiwan. *Cancer* 1999; 85(6):1342-4.
- Angervall L, Bengtsson U, Zetterlund CG, Zsigmond M. Renal pelvic carcinoma in a Swedish district with abuse of a phenacetin-containing drug. *Br J Urol* 1969; 41:401-7.
- Palvio DH, Andersen JC, Falk E. Transitional cell tumors of the renal pelvis and ureter associated with capillarosclerosis indicating analgesic abuse. *Cancer* 1987; 59(5):972-6.
- Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N Eng J Med* 2000; 8:1686-92.
- Yoshimura N, Kanda H, Suzuki R, et al. Cyclophosphamide-induced renal pelvic tumor—a case report. *Hinyokika Kyo* 2000; 46(3):177-8.
- Bloom NA, Vidone RA, Lytton B. Primary carcinoma of the ureter. A report of 102 cases. *J Urol* 1970; 103:590-8.
- Ebisui K, Nakagawa S, Takada H, et al. Clinical evaluation on renal pelvis and ureteral tumors. *Hinyokika Kyo* 1994; 40(3):201-8.
- Bengtsson U, Angervall L, Ekman H, Lehmann L. Transitional cell tumors of the renal pelvis in analgesic abusers. *Scand J Urol Nephrol* 1968; 2:145-50.
- Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP, Wese FX, Van Ypersele de Strihou C. Urothelial lesion in Chinese-herb nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:1011-5.
- Sugano O, Shouji N, Horigome T, Uchi K, Katou H. A clinical study of associated bladder tumor in patients with renal pelvic and ureteral tumor. *Nippon Hinyokika Zasshi* 1995; 86(8):1383-7.
- Elliott DS, Blute ML, Patterson DE, Bergstralh EJ, Segura JW. Long-term follow-up of endoscopically treated upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 1996; 47(6):819-25.
- Arrizabalaga MM, Diez RJM, Garcia GJI, et al. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract. Survival and prognostic factors. *Arch Esp Urol* 1998; 51(3):243-51.
- Munoz VD, Rebassa LM, Hidalgo PF, et al. Upper urinary tract tumors: results of treatment and follow-up. *Arch Esp Urol* 1999; 52: 333-41.
- Raciopi M, D'Addessi A, Alcini A, Destito A, Alcini E. Clinical review of 100 consecutive surgically treated patients with upper urinary tract transitional tumours. *Br J urol* 1997; 80(5):707-11.

## BILATERAL TUMORS OF THE UPPER UROTHELIUM

Milan ĐOKIĆ, Dejan DRAGIČEVIĆ, Jovan NIKOLIĆ, Svetomir DRAGIČEVIĆ, Dragana RADIVOJEVIĆ  
Institute of Urology and Nephrology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

**INTRODUCTION** The incidence of tumors of the upper urothelium is high in our country, apart from their relation to specific regions (BEN and PBEN) and their frequent bilateralism. Bilateral forms are present in significant percentage and are followed, in most cases, by renal failure, which speaks in favor of conservative surgery, if possible.

**OBJECTIVE** The aim of the study was to present epidemiological, pathoanatomical and clinical characteristics of bilateral tumors of the upper urothelium and evaluate the results of their treatment.

**METHOD** Our retrospective study analyzed 12 patients with bilateral tumors of the upper urothelium who were treated in the period from 1992 to 1996, according to their epidemiological, clinical, pathoanatomical and pathohistological characteristics, type of surgical treatment and relevant success.

**RESULTS** In the observed period, bilateral tumors of the upper urothelium were found in 8.2% of our patients. In the group of 12 patients, 5 females and 7 males, 11 cases were from the region of Balkan Endemic Nephropathy (BEN). Renal failure was recorded in high percentage (66%). Radical surgical treatment - total nephroureterectomy was performed in 9 kidney units,

and conservative operation in 15 units. Relapse significantly depended on tumor stage and grade, not on type of surgical treatment in the majority of cases. Five-year survival was 58.33%; major cause of death was associated with further evolution of tumor, recurrence and tumor dissemination, respectively, while renal failure complications were the cause of death in one case.

**CONCLUSION** The success of treatment mainly depends on tumor stage and grade and not on type of surgical method in conservative treatment, but renal failure and its complications are an important risk factor in these patients.

**Key words:** bilateral tumors of the upper urothelium; Balkan endemic nephropathy; renal failure; conservative surgery

Milan R. ĐOKIĆ  
Institut za urologiju i nefrologiju  
Klinički centar Srbije  
Resavska 51, 11000 Beograd  
Tel.: 011 688 553  
E-mail: m2909d@eunet.yu