

Rezultati liječenja bolesnika s karcinomom "in situ" gornjeg dijela urinarnog sustava

Damir Puškar, Željko Bartolin, Goran Bedalov, Ivan Savić, Zoran Peršec, Franjo Jurenc

Odjel za urologiju, KB "Dubrava", Zagreb

Stručni članak

UDK 616.61-006.6-085

Prispjelo: 20. listopada 2005.

Cilj: prikazati rezultate liječenja tri bolesnika s karcinomom "in situ" gornjeg dijela urinarnog sustava (dva bolesnika sa solitarnim bubregom i jedan bolesnik s obostranim karcinomom) instilacijom otopine Bacillus Calmette-Guerin (BCG).

Bolesnici i metode: dijagnoza karcinoma "in situ" gornjeg dijela urinarnog sustava postavljena je na temelju pozitivne citologije urina, pozitivne citologije urina iz pijelokalicealnog sustava, negativnog nalaza IV urografije i negativne nasumične biopsije mokraćnog mjehura. Nakon postavljanja JJ proteze (6 Chariere), u mokraćni je mjehur instilirana otopina BCG (80mg) u 40 ml 0,9% NaCl jednom tjedno kroz 6 tjedana. Citologija urina kontrolirana je svaka 3 mjeseca u prvoj godini, a potom svakih 6 mjeseci.

Rezultati: u jednog bolesnika pozitivan nalaz citologije urina nađen je nakon 9 mjeseci. U drugog je bolesnika citološki nalaz urina još uvijek negativan 30, a u trećeg 42 mjeseca nakon terapije.

Zaključak: instilacija BCG-a predstavlja prihvatljiv modalitet liječenja karcinoma "in situ" gornjeg dijela urinarnog trakta, posebice u bolesnika sa solitarnim bubregom.

Ključne riječi: gornji dio urinarnog sustava, karcinom in situ, liječenje

UVOD

Intravezikalna instilacija bacila Calmette-Guerrin (BCG) odavno je široko prihvaćena ne samo kao terapija karcinoma "in situ" mokraćnog mjehura, već i kao profilaksa recidiva površinskih tumora.

Karcinom prijelaznog epitela gornjeg dijela urinarnog trakta javlja se u 5-6% svih tumora urotela (1). U više od 20% od tih bolesnika javlja se kao karcinom "in situ" (2). Nepostojanje randomiziranih studija na većem broju ovih bolesnika otežava donošenje odluke o izboru terapije. Objavljeni su rezultati liječenja manjih serija bolesnika perfuzijskom imunoterapijom (3,4,5,6). Cilj našeg rada bio je prikazati liječenje tri bolesnika s karcinomom "in situ" gornjeg dijela urinarnog trakta instilacijom otopine BCG pomoću JJ proteze.

MATERIJAL I METODE

Niti jedan od tri liječena bolesnika (dva muškarca i jedna žena) prethodno nisu liječeni zbog tumora mokraćnog mjehura.

Kriteriji postavljanja dijagnoze karcinoma "in situ" gornjeg dijela urinarnog sustava bili su u skladu s naputkom EAU (7): pozitivan citološki nalaz urina, pozitivan citološki nalaz urina separatno oduzet bolesniku iz gornjeg dijela urinarnog sustava, uredan nalaz cistoskopije, uredan nalaz IV urografije, te negativan nalaz nasumičnih biopsija mokraćnog mjehura.

Postavljanjem 6 Ch JJ endoproteze u bolesnika je kreiran arteficialni vezikoureteralni refluks nakon čega im je u mokraćni mjehur instilirana otopina Bacillus Calmette-Guerin (80 mg) u 50 ml 0.9% NaCl jednom tjedno 6 puta.

Uspješnost provedene terapije pratila se kontrolnim citološkim pregledima urina svaka 3 mjeseca tijekom prve godine, a nakon

toga svakih 6 mjeseci. Negativan rezultat upućivao je na odsutnost tumora.

REZULTATI

Liječili smo dva muškarca u dobi od 59 i 62 godine, te jednu ženu u dobi od 71 godine.

Rezultati liječenja prikazani su u Tablici 1.

Nakon završetka ciklusa terapije (6 doza), citološki nalaz urina je u sva tri bolesnika bio uredan. U bolesnika s obostranim nalazom karcinoma "in situ" gornjeg dijela urinarnog sustava 9 mjeseci nakon terapije citološkim pregledom verificirane su maligne stanice u urinu. Preporučeno mu je dodatni ciklus terapije s čime se do sada nije suglasio. U ženskog bolesnika je godinu dana nakon desnostrane nefroureterektomije dokazan karcinom "in situ" gornjeg dijela urinarnog sustava. U to je vrijeme bolesnica već razvila kronično zatajenje bubrega (kreatinin 244 i 299). Nakon provedene terapije vrijednosti kreatinina kreću se u rasponu 650-765 umol/L uz uredne ili niže vrijednosti kalija u serumu, a bolesnica je odbila dijalizu. U jednog bolesnika javila se prolazna hematurija. Sva tri bolesnika imali su tijekom liječenja izražene iritativne smetnje mokrenja, a iste su se u potpunosti spontano smirile u roku od mjesec i pol dana po prestanku terapije.

RASPRAVA

Radikalna nefroureterektomija s odstranjenjem tzv. "cuffa" mokraćnog mjehura predstavlja zlatni standard u liječenju karcinoma prijelaznog epitela gornjeg dijela urinarnog sustava (8). Karcinom gornjeg dijela urinarnog sustava je relativno rijetka bolest i predstavlja ozbiljan problem posebice u slučaju obostrane pojave te u bolesnika sa solitarnim bubregom budući

TABLICA 1.
Rezultati liječenja bolesnika s s karcinomom "in situ" gornjeg dijela urinarnog trakta
TABLE 1
Results of treatment for patients with carcinoma in situ of the upper urinary tract

Pacijent Patient	Dob (godine) Age	Spol Sex	Prijašnja terapija Previous treatment	CIS (lokacija) CIS (location)	Razdoblje bez tumora (mjeseci) Period without tumour (months)
I	62	muški male	desno NU, IBCG right NU, IBCG	lijevo left	9
II	59	muški male	IBCG IBCG	obostrano bilateral	30
III	71	ženski female	desno NU, IBCG right NU, IBCG	Lijevo left	42

NU = radikalna nefroureterektomija / radical nephroureterectomy
IBCG = instilacija BCG / BCG instillation

da bi primjena nefroureterektomije neminovno rezultirala trajnom dijalizom.

Na karcinom "in situ" gornjeg dijela urinarnog trakta valja posumnjati ukoliko se u bolesnika citološkim pregledom urina nađu visokodiferencirane tumorske stanice, nalazi cistoskopije te intravenske urografije ne pokazuju vidljivi tumor, a patohistološki nalaz tkiva uzetog nasumičnim biopsijama mokraćnog mjehura i prostatične uretre je uredan (9). Ureteroskopiju nismo radili u naših bolesnika budući da ne posjedujemo fleksibilni ureterorenoskop, pa nismo u mogućnosti vizualizirati kanalni sustav bubrega, a ukoliko bismo takav endoskopski instrument i posjedovali dvojbena je bi li se uopće mogao uočiti neki mali, neproliferativni tumor. Citološki pregled urina u bolesnika s karcinomom prijelaznog epitela pokazuje vrlo visoku specifičnost od preko 85% (10). Separatnim uzimanjem uzoraka urina iz svakog bubrega ili mokraćovoda pomoću ureteralnog katetera ili tijekom ureteroskopije, te korištenjem ispirka nakon "brushinga" (11), moguće je preciznije odrediti lateralizaciju tumora (jednos-trana ili obostrana). Na taj je način moguće provesti i perfuzijsku terapiju instilacijama otopine BCG-a, ili nekog drugog kemoterapeutika kao što je npr. mitomycin C, bilo putem perkutane nefrostome (3,5), bilo instilacijom u mokraćni mjehur nakon kreiranja artefijalnog vezikoureteralnog refluksa postavljanjem ureteralnog katetera (12) ili JJ proteze (6).

Komplikacije koje se mogu javiti kao posljedica instilacije BCG-a u kanalni sustav bubrega ili mokraćovod bolesnika s karcinomom "in situ" gornjeg dijela urinarnog trakta odavno su opisane u literaturi, a kao najčešće se navode iritativne smetnje, hematurija, febrilitet, sepsa, oštećenje bubrežne funkcije... (3,4,6,12).

Mi smo se u naša tri bolesnika odlučili za instilaciju otopine BCG-a uz postavljanje JJ proteze (u jednog bolesnika obostrano) smatrajući (iako bez podataka iz dostupne literature) da pri tome teoretski postoji manja šansa lokalne progresije karcinoma, kao i ekstraluminacije lijeka.

U sva su se tri naša bolesnika tijekom provođenja terapije javile određene komplikacije. U jednog bolesnika registrirana je hema-

turija koja se spontano smirila kroz tri dana i nije iziskivala korekciju krvne slike transfuzijom. Irirativne smetnje bile su dosta jako izražene u sva tri bolesnika i premda su se spontano smirile mjesec i pol dana nakon završetka terapije bolesnicima su u tom razdoblju u velikoj mjeri narušile kvalitetu života. Posebice se valja osvrnuti na 71-godišnju bolesnicu u koje je terapija započela s već prisutnim početnim stadijem kroničnog zatajenja bubrega. Bolesnici je kao mogućnost liječenja predložena i nefroureterektomija te potom liječenje dijalizom, s čime se nije suglasila, već je prihvatila rizik moguće daljnje progresije zatajenja bubrega. Nažalost, to se tijekom prve godine nakon završetka terapije i ostvarilo.

Analizirajući liječenje naša 3 bolesnika jasno je uočljivo da su se komplikacije terapije manjeg ili većeg opsega javile u svakog od njih. Obzirom da je i od strane drugih autora (3,4,5,6) navedena visoka učestalost takvih komplikacija (56-90%), mišljenja smo da su 3 bolesnika premali broj, a da bi se terapija karcinoma "in situ" gornjeg dijela urinarnog trakta instilacijom BCG-a proglasila neodgovarajućom.

Uspjehom smatramo održanje urednog citološkog nalaza urina (odsutnost tumora) u dva bolesnika 30, odnosno 42 mjeseca nakon provedene terapije, što je i prema drugim autorima vrlo dobar rezultat; najduži objavljeni follow-up iznosi 137 mjeseci (3).

Podržavamo mišljenje da bi, ukoliko terapija ne poluča uspjeh (uredan citološki nalaz urina), valjalo provesti dodatni ciklus instilacija otopine BCG-a, prije nego li se započne razmišljati o radikalnoj nefroureterektomiji (7).

ZAKLJUČAK

Na osnovi rezultata liječenja naša 3 bolesnika s karcinomom "in situ" gornjeg dijela urinarnog trakta instilacijama otopine BCG-a, te analizirajući dostupnu literaturu o toj problematici mišlje-nja smo da je ova terapija prihvatljiva unatoč mogućim popratnim komplikacijama. To se poglavito odnosi na bolesnike s obostranim nalazom karcinomom "in situ" gornjeg dijela uri-

narnog trakta ili takvim nalazom u bolesnika sa solitarnim bubregom.

LITERATURA

1. Jarred DF, Wilkin MN. Urothelial tumors of the renal pelvis and ureters. eMedicine 2004 Aug (cited 2004 August 30): (11 screens). Dostupno na: URL: <http://www.emedicine.com/med/topic3088.htm>
2. Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. J Urol 2000;164(5):1523-5.
3. Thalmann GN, Markwalder R, Walter B, Studer UE. Long-term experience with bacillus Calmette-Guerin therapy of upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients not eligible for surgery. J Urol 2002; 168:1381-5.
4. Hayashida Y, Nomata K, Noguchi M, Eguchi J, Koga S, Yamashita S, Hayashi M, Kanatake H. Long-term effects of bacille Calmette-Guerin perfusion therapy for treatment of transitional cell carcinoma in situ of upper urinary tract. Urology 2004;63(6):1084-8.
5. Miyake H, Eto H, Hara S, Okada H, Kamidono S, Hara I. Clinical outcome of bacillus Calmette-Guerin perfusion therapy for carcinoma in situ of the upper urinary tract. Int J Urol 2002; 9(12):677-80.
6. Nonomura N, Ono Y, Nozawa M, Fukui T, Harada Y, Nishimura K, Takaha N, Takahara S, Okuyama A. Bacillus Calmette-Guerin perfusion therapy for the treatment of transitional cell carcinoma in situ of the upper urinary tract. Eur Urol 2000;38:701-5.
7. Van der Meijden APM, Sylvester R, Oosterlinck W, Solsona E, Boehle A, Lobel B, Rintala E. EAU Guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. Eur Urol 2005;48:363-71.
8. Oosterlinck W, Solsona E, van der Meijden APM, Sylvester R, Böhle A, Rintala E, Lobel B. EAU Guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. Eur Urol 2004;46:147-54.
9. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Dumont R, Casanova JL, Calabuig C. Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (Tis): its impact on management. Urology 1997;49:347-52.
10. Chen GL, El-Gabry EA, Bagley DH. Surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma: the role of ureteroscopy, retrograde pyelography, cytology and urinalysis. J Urol 2000;164(6):1901-4.
11. Guarnizo E, Pavlovich CH, Seiba M, Carlson DZ, Vaughan ED, Sosa RE. Ureteroscopic biopsy of upper tract urothelial carcinoma: improved diagnostic accuracy and histopathological considerations using a multi-biopsy approach. J Urol 2000;162:52-5.
12. Sharpe JR, Duffy G, Chin JL. Intrarenal bacillus Calmette-Guerin therapy for upper urinary tract carcinoma in situ. J Urol 1993;149:457-9.

RESULTS OF TREATMENT FOR PATIENTS WITH CARCINOMA *IN SITU* OF THE UPPER URINARY TRACT

Damir Puškar, Željko Bartolin, Goran Bedalov, Ivan Savić, Zoran Peršec, Franjo Jurenc
Department of Urology, Clinical Hospital "Dubrava", Zagreb

Aim: to present the results of treatment for three (3) patients with transitional cell carcinoma "in situ" of the upper urinary tract (one patient with bilateral carcinoma and two patients with solitary kidney carcinoma) by using Bacillus Calmette-Guerin instillation.

Material and methods: diagnostic criteria of upper urinary tract carcinoma "in situ" were positive urinary cytology, positive urinary cytology in urine sample from the pyelocaliceal system, negative intravenous pyelography, as well as negative multiple random biopsy of the urinary bladder. After placing a 6-Charriere JJ prothesis, Bacillus Calmette-Guerin (80mg) in 40ml 0.9% NaCl solution was instilled into the urinary bladder once a week over a 6-week-period. Urinary cytology was done every 3 months during the first year and later on every 6 months.

Results: Urine cytological findings were found positive in one (1) patient after 9 months. The findings were still negative in the second patient after 30 and in the third patient after 42 months.

Discussion: Bacillus Calmette-Guerin instillation presents an acceptable method of treatment for transitional cell carcinoma "in situ" of the upper urinary tract, particularly in patients with solitary kidney.

Key words: transitional cell carcinoma "in situ", kidney, ureter, treatment