

Značenje asimetričnog zastoja kod karcinoma mjehura

Ruđer Novak, Luka Jaram
i Vesna Lužar

Klinika za urologiju Kliničke bolnice
»Dr Mladen Stojanović«, Zagreb

Stručni rad

UDK 616.62-006.6

Primljeno: 28. kolovoza 1987.

Na materijalu od 194 bolesnika razmatrana je učestalost asimetričnog zastoja gornjih mokraćnih puteva, kao i značenje tog zastoja prilikom procjene invazivnosti karcinoma.

Ustanovljeno je suprotno dosadašnjim spoznajama da neinvazivni karcinom učestalo prati asimetrični

zastoj (15%), a ča invazivni karcinom može imati uredan urogram (45%).

Zastojne promjene kod neinvazivnog karcinoma često se smatraju jatrogenom bolešću i dovode u vezu s opetovanim endoskopskim zahvatima.

Ključne riječi: asimetrični zastoj, karcinom mjehura

Jedno od osnovnih svojstava karcinoma mjehura je sklonost invaziji stijenke. O dubini invazije ovisi prognoza bolesti i izbor planske terapije karcinoma mjehura.^{5, 10, 13} Iako se medicinska tehnologija razvija neslućenom brzinom, ipak bazične pretrage kod karcinoma mjehura ostaju cistoskopija, endoskopska biopsija, bimanuelni pregled i i. v. urografija. Ove 4 pretrage su dovoljne za bitnu orijentaciju u pogledu izbora terapije i prognoze bolesti. Pomoću njih utvrđuje se, uz ostalo, i invazivna kvaliteta tumora. Sve ostale pretrage, makar kako savršene, za sada su samo komplementarne i ne utječu na plan terapije.¹³

Prema uvriježenom stanovištu, asimetrični zastoj na i. v. urogramu znak je invazije stijenke, dok je uredan urogram, budući da se velika većina tumora nalazi u blizini ušća, patognomoničan za neinvazivnu narav tumora.^{1, 4, 6, 7, 9, 11, 12, 14}

Pregledom dosta velikog materijala karcinoma mjehura naše klinike, dobili smo donekle suprotan dojam, tj. učinilo nam se da asimetrični zastoj gornjih mokraćnih puteva ne ukazuje uvijek na invaziju stijenke, a da uredan urogram ne isključuje invazivnu narav tumora. Postavili smo pitanje da li je moguće da se jedno stanovište provlači kroz literaturu i prenosi iz teksta u tekst bez prave naučne kontrole?

Odlučili smo pregledati naš materijal i utvrditi značenje asimetričnog urografskog zastoja u procjeni invazije stijenke mokraćnog mjehura karcinomom.

MATERIJAL I METODE

Sa namjerom da utvrdimo značenje zastojnih promjena na urogramu, podijelili smo najprije materijal od 194 karcinoma mjehura, sakupljenih u razdoblju od 1. 1. 1978. do 31. 12. 1980. godine, u nekoliko grupa.

Najprije smo materijal podijelili na osnovu urografskog nalaza: 1. uredan urografski nalaz i 2. zastojni urogram. Tom prilikom smo u zastojne ubrojili sve promjene u rasponu od dilatacije zdjeličnog uretera do zastojne afunkcije na urogramu.

Zatim smo sav materijal podijelili u daljnje dvije grupe, prema invazivnom karakteru tumora: 1. površni tumori i 2. invazivni karcinom. Površnim tumorima označili smo sve tumore mjehura koji nisu prešli laminu propriju, dok smo sve one tumore koji su prodrli dublje od lamine proprije (u mišić i dalje) označili invazivnim karcinomima.^{8, 13} Naknadno smo još površne tumore podijelili u dvije grupe na osnovu njihova stupnja maligniteta (»gradinga«): 1. diferencirane i 2. nediferencirane. Ova se podjela osniva, prije svega, na citološkom nalazu, pa diferencirani

odgovaraju tipu Bergkvist I, a nediferencirani tipu Bergkvist II, III i IV.

Konačno, sav je materijal još podijeljen i u 2 grupe — prema terapiji: 1. primarno liječeni i 2. sekundarno liječeni bolesnici. U prvoj su grupi bolesnici po prvi put hospitalizirani zbog tumora mjehura. U drugoj se nalaze bolesnici kojima je ranije na našoj ili drugoj ustanovi prethodio endoskopski ili iznimno neki drugi zahvat, i to jednom ili više puta.

Sav je ovaj materijal statistički obrađen kompjutorskom tehnologijom u Sveučilišnom računskom centru u Zagrebu, i to na slijedeći način: kompjutorski je analizirano ukupno 166 prvi put hospitaliziranih bolesnika. Zbog malog broja bolesnika u ovu analizu nisu uzeti u obzir ponovno hospitalizirani bolesnici. U tu su svrhu ukupno razmatrane 2 nominalne varijable, od kojih smo se u ovom radu ograničili na dvije:

IVP (i.v. urografija) sa kategorijama:

1. b.o.
2. zastoj

HIST (histološki nalaz tumora) sa kategorijama:

1. negativan nalaz
2. površni diferencirani tumor
3. in situ
4. površni nediferencirani tumor
5. duboki tumor
6. metastatski tumor

Nužno je spomenuti da prve 4 kategorije u varijabli HIST (n.p. i.p) čine grupu »površnih« tumora iz prethodnog pregleda, a posljednje 2 (d. i m.) grupu »invazivnog« karcinoma.

REZULTATI

Obrađena su 194 bolesnika. Trojica od ovih nisu uzeta na razmatranje, budući im je konačni (histopatološki) nalaz bio negativan. Pregled materijala pokazuje **tablica broj 1**.

Normalni urografski nalaz utvrđen je pretežno kod površnih tumora. Potrebno je, međutim, podvući da se gotovo 1/4 urednih urografskih nalaza odnosi na invazivne karcinome (**tablica broj 2**).

Daljnje smo iznenađenje doživjeli razmatrajući zastojne urografske nalaze. Ustanovili smo da čak 1/3 zastojnih urograma pokazuje i površni tumor (**tablica broj 3**).

Nakon saznanja o relativnosti značenja zastojnog urograma kod tumora mjehura, pošli smo obrnutim redom. Odvojili smo najprije sve površne tumore. Ustanovili smo tom prilikom (prema očekivanju) da većina površnih tumora ima uredan urografski nalaz. Međutim, jedan značajni dio površnih tu-

TABLICA 1.
Ukupni materijal

Ukupan broj slučajeva	194
Negativan konačni nalaz	3
Uredan urografski nalaz	129 (66,4%)
Zastojni urogram	62 (31,9%)

TABLICA 6.
Invazivni karcinom

Uredan broj slučajeva	73
Zastojni urogram	43 (58,9%)
Uredan urogram	30 (41,1%)

TABLICA 2.
Uredan urografski nalaz

Ukupan broj bolesnika	129
Površni tumori	100 (77,5%)
Invazivni karcinom	29 (22,5%)

TABLICA 7.

Primarno i sekundarno liječeni slučajevi

a) Primarno liječeni	166
Uredan urogram	115 (19,2%)
Zastojni urogram	51 (30,8%)
b) Sekundarno liječeni	25
Uredan urogram	14 (56%)
Zastojni urogram	11 (44%)

TABLICA 3.
Zastojni urogram

Ukupan broj bolesnika	62
Invazivni karcinom	43 (69,3%)
Površni tumori	18 (30,7%)

TABLICA 8.
Površni tumori

a) Primarno liječeni	101
Uredan urogram	79 (78,2%)
Zastojni urogram	22 (21%)
b) Sekundarno liječeni	11 (64,7%)
Zastojni urogram	6 (35,3%)

TABLICA 4.
Površni tumori

Ukupni broj slučajeva	118
Uredan urogram	100 (84,8%)
Zastojni urogram	18 (15,2%)

TABLICA 5.
Površni tumori

a) Dobro diferencirani epitel	74
Uredan urogram	67 (90,5%)
Zastojni urogram	7 (9,5%)
b) Slabo diferencirani epitel	41
Uredan urogram	31 (75,6%)
Zastojni urogram	10 (24,4%)

TABLICA 9.
IVP

X ²	46.140
ndf	2
P	0000
α	3168
γ	1182
Q	4716
R	1182

mora (1/6) ima znakove zastoja na urogramu (tablica broj 4).

Zatim smo sve površne tumore podijelili u 2 grupe na osnovu njihova stupnja maligniteta («gradingu») i otkrili osjetnu razliku urografskih nalaza, iako se u svim slučajevima radilo o neinvazivnom tumoru (tablica broj 5).

U grupi od 73 invazivna karcinoma imali smo, razumije se, obrnute rezultate, ali i opet u stanovitoj mjeri iznenađujuće, budući da je prilično veliki dio ovih karcinoma pokazivao uredan nalaz (tablica broj 6).

Konačno, pregledali smo materijal naših bolesnika podijeljen na osnovu primarnog, odnosno sekundarnog liječenja. U grupi sekundarno liječenih nalaze se ranije endoskopski tretirani bolesnici, bilo u našoj, bilo u drugoj ustanovi. Rezultati su bili također pomalo neočekivani (tablica broj 7).

Pokušali smo još odvojiti površne tumore i samo njih razmotriti na osnovu primarnog i sekundarnog liječenja. Time smo željeli eliminirati možebitni invazivni etiološki faktor zastoja. Ustanovili smo, nažalost, na malom broju slučajeva da je kod sekundarno liječenih površnih tumora zastojni urogram također osjetljivo češće zastupljen nego kod primarno liječenih tumora, odnosno površnih tumora uopće (tablica broj 8).

U svrhu precizne provjere ovih nalaza, u suvremenim statističkim metodama obrađeno je naknadno 166 primarno hospitaliziranih bolesnika iz prethodnog materijala od ukupno 199 bolesnika. Zbog malog broja bolesnika, u ovu analizu nisu uzeti u obzir ponovo hospitalizirani bolesnici.

U tablici 9. navedeni su, osim vrijednosti Pearsonovog X^2 testa nezavisnosti, odnosno asocijacije, također i indeksi predikativne asocijacije Goodmana i Kruskala (1954), Garnerovi koeficijenti relativnog jednosmjernog protoka informacija, Pearsonovi koeficijenti procjene korelacije nominalnih varijabli (Q), te Cramerovi koeficijenti asocijacije (R). Svi su ovi koeficijenti izračunati za varijablu HIST, tretiranu kao zavisnu ili kriterijsku varijablu, u odnosu na varijablu IVP, tretiranu kao nezavisnu ili prediktorsku varijablu.^{2,3}

Iako se, kao što je vidljivo iz tablice 9, hipoteze nezavisnosti varijable definirane kategorijama histoloških nalaza sa varijablama koje čine kategorije pojedinih razmatranih pretraga mogu odbaciti sa greškom 0,0, vrijednosti ostalih koeficijenata koji mjere asocijaciju vrlo su različite. Razmatramo li koeficijente prediktivne asocijacije, uočavamo da prosječna redukcija vjerojatnosti greške prognoze histološkog nalaza (dakle konačne dijagnoze) iznosi 32% za urografiju. To potvrđuje ranije uočene pojave, da je greška prognoze na osnovu negativnog, odnosno zastojnog urograma vrlo visoka. Također i ostale asimetrične mjere asocijacije ukazuju na relativno nisku mogućnost predikacije konačne dijagnoze na osnovu urograma.

RASPRAVA

Kao što je općenito poznato, i.v. urografija ima za svrhu: 1. da otkrije defekt punjenja u mokraćnom mjehuru, 2. da ustanovi unilateralni zastoj kao uvjerljiv znak invazije stijenke mjehura karcinomom, 3. da otkrije eventualni tumor drugih dijelova urotrakta i 4. da utvrdi stanje bubrega. Mi smo u ovom ispitivanju bili posebno zaokupljeni točkom 2. ovih navoda. Naša pretpostavka da tvrdnja o «asimetričnom zastoju kao sigurnom znaku invazije stijenke» nije preciznije provjerena, proizlazi već iz površnog pregleda našeg materijala: invazivni tumori mogu imati uredan urogram (skoro polovica njih!). Prema tome, zastojne promjene nisu siguran znak invazije, kao što ni uredan urogram nije siguran znak površne naravi tumora.

Ovaj posljednji podatak je iznenađenje, budući da ja 3/4 karcinoma lokalizirano u blizini ureteralnog ušća,⁴ a da se inače smatra da svega 6% invazivnih karcinoma ima uredan urogram.⁵

Međutim, zastojne promjene nisu jednake kod svih površnih tumora. Ako se oni razdvoje na diferencirane i nediferencirane, onda diferencirani pokazuju zastoju u uropatiji u 9,5%, a nediferencirani karcinomi u 24,4% slučajeva. Iako postoji mogućnost da se kod površnih nediferenciranih tumora radilo o «understadingu» (tj. da histolog nije otkrio prodor u muskulaturu), ostaje podatak da površni karcinom u svom preinvazivnom stadiju češće uzrokuje zastoj nego «mirni» površni karcinom.

I konačno, ovo ispitivanje je donijelo još jednu novost: učestalost zastojskih promjena raste s brojem sekundarnih (endoskopskih) zahvata. Učestalost raste i kod površnih karcinoma, tj. kod tumora koji isključuju invazivni faktor u etiologiji zastoja. Ovaj podatak ima samo jedno tumačenje: zastoj je u ovim slučajevima izraz jatrogene bolesti endoskopske kirurgije, tj. posljedica direktne ozljede ureteralnog ušća ili ožiljka u blizini ušća. To je još jedan prilog tvrdnji da je razvitak endoskopske kirurgije kraj svih prednosti donio sa sobom i neželjene posljedice. O jatrogenoj bolesti endoskopske kirurgije u urologiji sigurno će se čuti sve više.

ZAKLJUČAK

1. Uredan urografski nalaz ne znači da se radi o površnom karcinomu mjehura.
2. Zastojni urogram nije dokaz invazivne naravi karcinoma.
3. Površni, tj. neinvazivni karcinom ne mora imati uredan urogram.
4. Invazivni karcinom ne mora imati zastojni urogram (41% invazivnih karcinoma na našem materijalu ima uredan urografski nalaz).
5. Učestalost zastojskih promjena na urogramu raste sa stupnjem maligniteta tumora »gradingom«, što je vjerojatno znak preinvazivnog stanja površnih tumora.
6. Učestalost zastojskih promjena raste s brojem sekundarnih (ponovnih) endoskopskih zahvata i kod invazivnih i kod neinvazivnih karcinoma. To znači da je jatrogena endoskopska bolest po svojoj prilici još jedan uzročni faktor zastojnog urograma.

LITERATURA

1. Emmett JL, Wittern D. Cincial Urography, Saunders, Phil Lond, 1977.
2. Goodman LA, Kruskal WH. J Amer Stat Ass 1954; 49:732.
3. Hays WL. STATISTICS. Holt, Rinehart & Winston, N. Y. 1963.
4. Jacobs A. Tumors of Bladder. U: Encyclopedia of Urology, New York, 1967.
5. Kerr WS, Colby FH. Urography in bladder cancer. J Urol 1951; 65:841.
6. Land EK. Significance of obstruction of the upper urinary tract in case of bladder cancer. Cancer 1969; 23:717.
7. Londblorn K, Rommans R. Roentgen examination of the distal urinary tract. U: Encyclopedia of Urology, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1967.
8. Marshall VF. Current clinical problems regarding bladder tumors. U: Bladder tumors, Lippincott, Philadelphia—Montreal, 1956.
9. Mostofi FK. Pathology of malignant tumours of urinary bladder. U: Cooper i Williams: The Biology and Clinical Management of Bladder Cancer, Blachwel ed., Oxford 1975.
10. Novak R. Radikalna kirurška terapija karcinoma mjehura. U: Rak mokraćnog mjehura, Varaždin 1980.
11. Osson O. Roentgendiagnostik des Urogenitalsystems, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1973.
12. Petković S. Unsere Erfahrungen mit Blasenkarzinom, Zeitschr Urol Nephrol 1953; 46:511.
13. Skinner DG, deKernion JB. Genitourinary Cancer, Saunders, Philadelphia, London 1978.
14. Voglere E. Radiologische Diagnostik der Harnorgane, Georg Thieme, Stuttgart, 1974.
15. Zlobec L, Varga M, Momirović K. CONTAB, program za analizu nominalnih i ordinalnih varijabli, Kineziologija, 1973.

Abstract

THE SIGNIFICANCE OF ASYMMETRICAL URETERAL OBSTRUCTION WITH BLADDER CANCER

Ruđer Novak, Luka Jaram and Vesna Lužar

Clinic of Urology, Clinical Hospital »Dr Mladen Stojanović« Zagreb

On the material of 194 cases of bladder cancer the urographic changes are studied according to tumor's stage, grade and repeated endoscopic interventions.

It was discovered that a significant number of superficial tumors (vice-versa) has urographic signs of asymmetrical ureteral obstruction, and a signi-

ficant number of invasive cancer cases has a normal urography.

It was also discovered that the frequency of asymmetric ureteral obstruction is rising with cells de-differentiation (grading). This fact can be also a sign of preinvasive stage of superficial bladder cancer. It is also demonstrated that the asymmetrical ureteral obstruction is more frequent after a repeated endoscopic surgery, presumably as a consequence of iatrogenic disease caused by endoscopic surgery.

Key words: asymmetrical ureteral obstruction, bladder cancer

Received: August 28, 1987