

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ ПЛОВДИВ
КАТЕДРА ПО УРОЛОГИЯ
ПРОЕКТ ЗА АВТОРЕФЕРАТ**

Д-р МАДЖИД НАДЖИ КАДИМ

**КЛИНИЧНИ , ДИАГНОСТИЧНИ И ХИРУРГИЧНИ
АСПЕКТИ НА УРОТЕЛИАЛНИТЕ КАРЦИНОМИ НА
ГОРНИТЕ ПИКОЧНИ ПЪТИЩА**

МОНОЦЕНТРИЧНО РЕТРОСПЕКТИВНО ПРОУЧВАНЕ

Научен ръководител:

Доц. Д-р Ангел Николов Шопов, ДМ

*Ключови думи: Уротелиален карцином на горни пикочни пътища, клиника ,
диагноза, лечение*

СЪДЪРЖАНИЕ

Увод.....	2
Цел.....	2
Задачи.....	2
Характер на Проучването.....	2
Материал и Методика.....	3
Статистически методи.....	3
Диагностичните методи /по Категория/.....	3
Собствен материал.....	3
Резултати.....	7
Обсъждане.....	11
Изводи.....	12
Приноси.....	13

УВОД

Уротелиалните Карциноми на Горните Пикочни Пътища /УК ГПП/са относително по-малко познати в сравнение с другите туморни локализации на пикочоотделителната система и патохистологичните видове. Туморите на бъбречното легенче са около 10% от всички бъбречни тумори и 5% от всички уротелиални тумори. Посочва се, че от 25 до 75% от пациентите с преходноклетъчен карцином на пикочния мехур, имат такъв на ГПП или Голямата честота на мехурни карциноми след такива на ГПП, изисква рутинен цистоскопичен контрол. Уретералните карциноми се намират в 73% в дисталната трета на уретера 24% в средна трета и 3% в горна трета. Средната възраст е 65 години. Етиологичните фактори отговорни за канцерогенезата на уротелиалните туморите на Горни Пикочни Пътища /ГПП/са същите, които включват канцерогенезата за Долни Пикочни Пътища /ДПП/: пушене, консумация на кафе, излагането на фактори от химичната, петрохимичната и пластмасовата индустрия.

ЦЕЛ: Да анализираме нашият собствен опит в диагностиката и хирургичното лечение на УК на ГПП, в светлината на изводите от литературния обзор.

ЗАДАЧИ:

- Да анализираме клиничните прояви и резултатите от хирургичното лечение на УК на ГПП при нашите пациенти.
- Да предложим собствен диагностичен и хирургичен алгоритъм при УК на ГПП.
- Да проучим връзката на упорито рецидивиращите мехурни карциноми и наличието на УК на ГПП.

ХАРАКТЕР НА ПРОУЧВАНЕТО: Ретроспективно, моноцентрично, лонгитудинално.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

1. Статистически методи

- 1.1. Дескриптивен анализ
- 1.2. Вариационен анализ
- 1.3. Графичен анализ
- 1.4. Алтернативен анализ
- 1.5. Тест на Фишер
- 1.6. Тест на Каплан-Майер
- 1.7. Кокс регресия - Log Rank- (Mantel-Cox)
- 1.8. ROC curve

2. Диагностичните методи /по Категория/, които сме прилагали :

- 2.1. Ехография на ПОС - при всички пациенти /100%/.
- 2.2. Венозна урография при 78 от 81 случая /85,7%/.
- 2.3. Уретроцистоскопия с биопсия и хистологична верификация при всички пациенти/100%/.
- 2.4. Сепарирано цитологично изследване на урината по Папаниколау от двата уретера еднократно или повече в 24 от 81/29,63%/.
- Следващите диагностични методи сме прилагали в 36 от случаите, при които се установяваха упорито рецидивиращи мехурни карциноми и при случаите на положителна цитология в урината без да има карцином на пикочния мехур:
- 2.5. Уретерореноскопия при 12 от 36/33%/.
- 2.6. Ретроградна уретеропиелография при 13 от 36/36,11%/.
- 2.7. Мултидедекторна Рентгенова Компютърно Томографска Урография при 11 от 36 /30,5%/ случая .
- 2.8. МРТ – 8 от 36/22,2%/.
- 2.9. Антеградна пиелография чрез перкутанна нефростома в 3 /8,3%/.

3. Собствен материал

Наблюдавахме 81 пациенти с едностранни УКГПП и един с двустранни синхронни тумори за десет годишен период от 2003 до 2012 г включително , лекувани в Клиниката по Урология на УМБАЛ „Св. Георги „ Пловдив , на възраст от 41 до 78 години. За същия период в клиниката са извършени 16543 урологични операции. Това означава, **че по нашия материал, 0,49% от всички урологични операции в Клиниката по Урология УМБАЛ „ Св.Георги” са по повод на УКГПП.**

Ако се прибавят пациентите, обект на консервативната урология, всички преминали през стационара на Клиниката пациенти за същия период са 17 576 . **Процентът на пациенти с УКГПП спрямо всички преминали през клиниката урологични болни е 0,46% .**

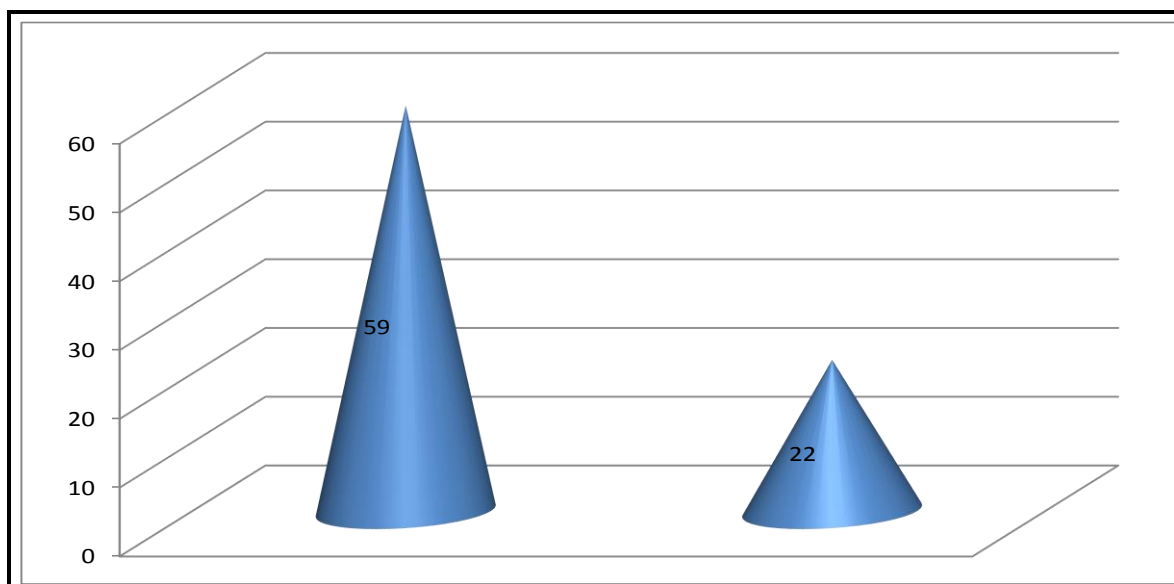
За същия десетгодишен период в Клиниката по Урология са оперирани 1078 пациенти с Уротелиален карцином на пикочния мехур . Едностранните Уротелиални Карциноми на Горни Пикочни Пътища /81 на брой/ спрямо Уротелиалните Карциноми на Пикочния Мехур представляват 7,51% .

ТАБЛИЦА №1

ВЪЗРАСТОВИ ГРУПИ	БРОЙ ПАЦИЕНТИ	ПРОЦЕНТИ
От 40 до 49 години	10	12,3%
От 50 до 59 години	36	45,5%
От 60 до 69 години	23	26,4%
От 70 до 79 години	12	15,8%

Полов диморфизъм – 59/81 - **72,8%** от наблюдаваните пациенти бяха мъже и 22/81 - **27,2%** жени

ДИАГРАМА № 1 :



Полов диморфизъм : 59 мъже, 22 жени

Пациентите с УКГПП разделихме на две групи :

1. При първата група от 45 /55,56%/ случая с първични УКГПП без уротелиални карциноми в пикочния мехур . Клинична проява най-често беше сигнална хематурия , проявила се в 41/45 – 91,1%/ от случаите . При цистоскопията по време на хематурията се установява кървене от съответния уретер .

2. При втората група от 36/44,44%/ случая наблюдавахме УКГПП и синхронни или метакронни уротелни карциноми на мехура илюстрирано на **Диаграма №3** :

ДИАГРАМА №3



Обект на интерес на настоящият труд са 36 пациенти , разделени на две групи с уротелиални карциноми на ГПП , които са оперирани първично за карцином на пикочния мехур : **Първата група** са с упорито рецидивиращо протичане на мехурните карциноми . Рецидивите обикновено са локализирани по предна мехурна стена , срещу уринната струя от уретерните остии , често са мултифокални . **Втората група** са случаите с положителна цитологична находка в урината следоперативно , без да се установяват рецидивни карциноми в пикочния мехур . При двете групи пациенти провеждахме насочена диагностична програма за изключване на УКГПП и впоследствие се диагностицираха такива.

2. Диагностичните методи

2.1. Ехография на ПОС - при всички пациенти /100%/.

2.2. Венозна урография при 78 от 81 случая /85,7%/ .

2.3. Уретроцистоскопия с биопсия и хистологична верификация при всички пациенти/100%/ .

2.4. Сепарирано цитологично изследване на урината по Папаниколау от двата уретера еднократно или повече в 24 от 81/29,63%/. Следващите диагностични методи сме прилагали в 36 от случаите ,при които се установяваха упорито рецидивиращи мехурни карциноми и при случаите на положителна цитология в урината без да има карцином на пикочния мехур :

2.5. Уретерореноскопия при 12 от 36/33%/.

2.6. Ретроградна уретеропиелография при 13 от 36/36,11%/.

2.7. Мултидедекторна Рентгенова Компютърно Томографска Урография при .11 от 36 /30,5%/случая .

2.8. МРТ – 8 от 36/22,2%/.

2.9. Антеградна пиелография чрез перкутанна нефростома в 3 /8,3%/.

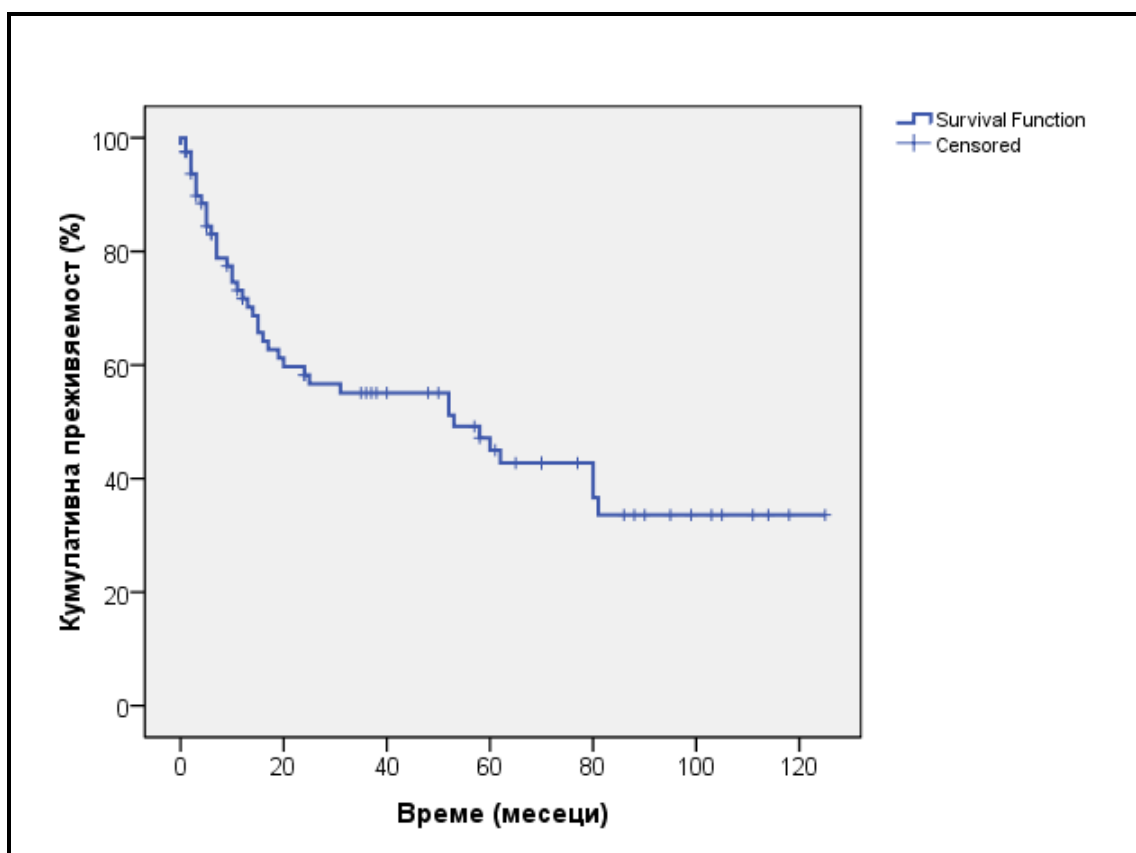
Наименование на метода	Брой на изследванията	Процент на база 81 болни
<i>Ехография на ПОС</i>	81	100%
<i>Венозна урография</i>	78	85,7%
<i>Цистоскопия с биопсия</i>	81	100%
<i>Сепарирана цитология</i>	24	25,63%

Наименование на метода	Брой на изследванията	Процент на база 36 болни
<i>Уретерореноскопия</i>	12	36%
<i>Ретроградна пиелография</i>	13	36,11%
<i>Мултидедект. КТ урография</i>	11	30,5%
<i>МРТ</i>	8	22,2%
<i>Антеградна пиелография</i>	3	8,3%

РЕЗУЛТАТИ

Обща наблюдавана преживяемост

Периодът на проследяване на пациентите варира от 1 до 125 месеца (медианно време на проследяване 20 месеца). От 81 проследени пациенти 41 (50.6 %) умират през периода на проследяване. Оцененото чрез метода на Kaplan-Meier средно време на преживяване на пациентите е 61.049 месеца (95% CI [48.47;73.63], т.е. приблизително 5 години, а медианното 53 месеца (95% CI [17.93;88.067] (Фиг.1).

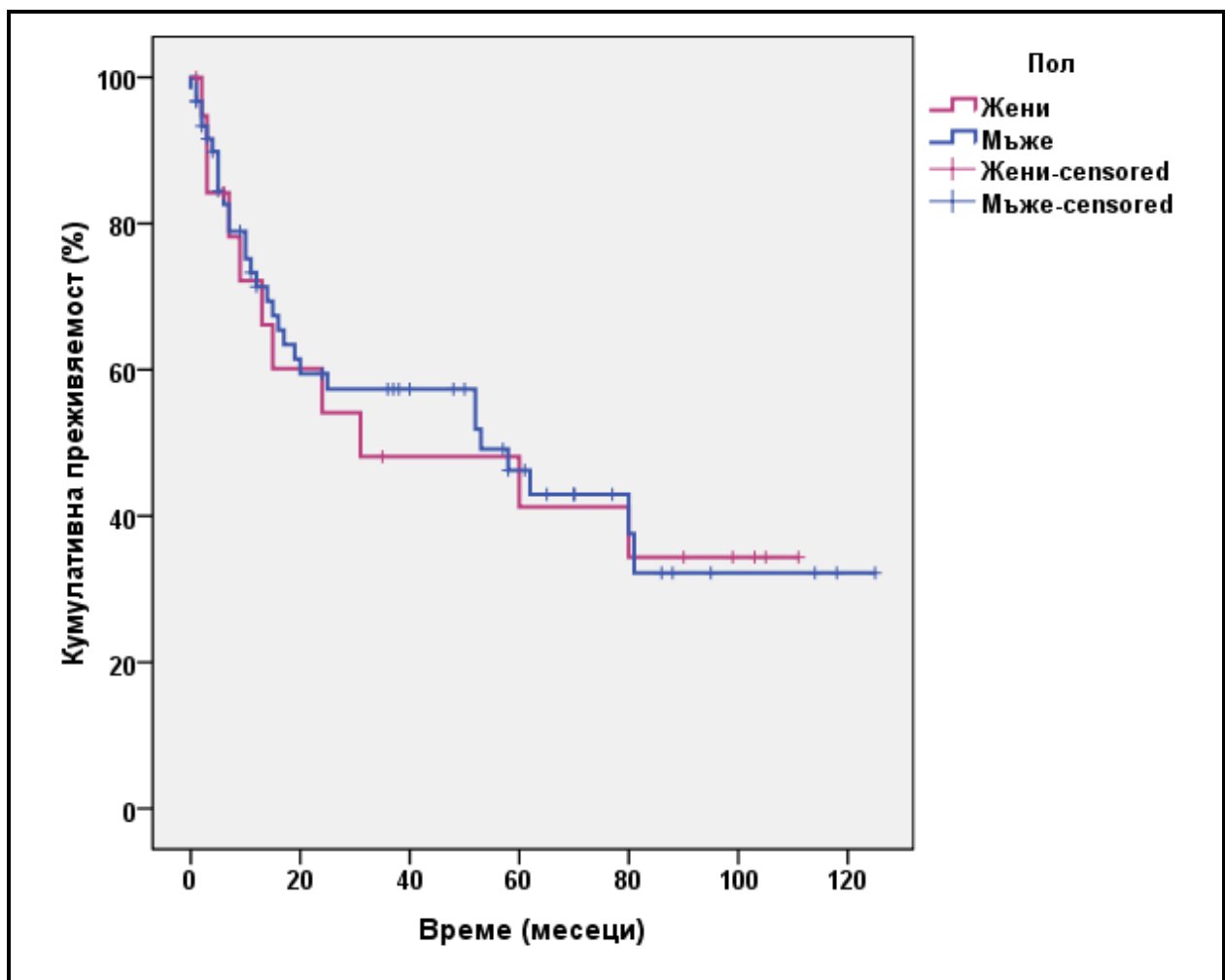


Фигура 1 – Кумулативна преживяемост в проценти .

Оценената чрез Life-table метод 5-годишна преживяемост беше 43%, а 10-годишната -34% (Таблица 1). Анализирахме преживяемостта в зависимост от възрастта, като обособихме групи пациенти до 50 г., от 50 до 70 г. и над 70 г. (Фиг.2). Не се установи статистически значимо различие в преживяемостта между различните възрастови групи (Таблица 2).

ТАБЛИЦА №2: Средно време на преживяване на пациентите в зависимост от възрастта

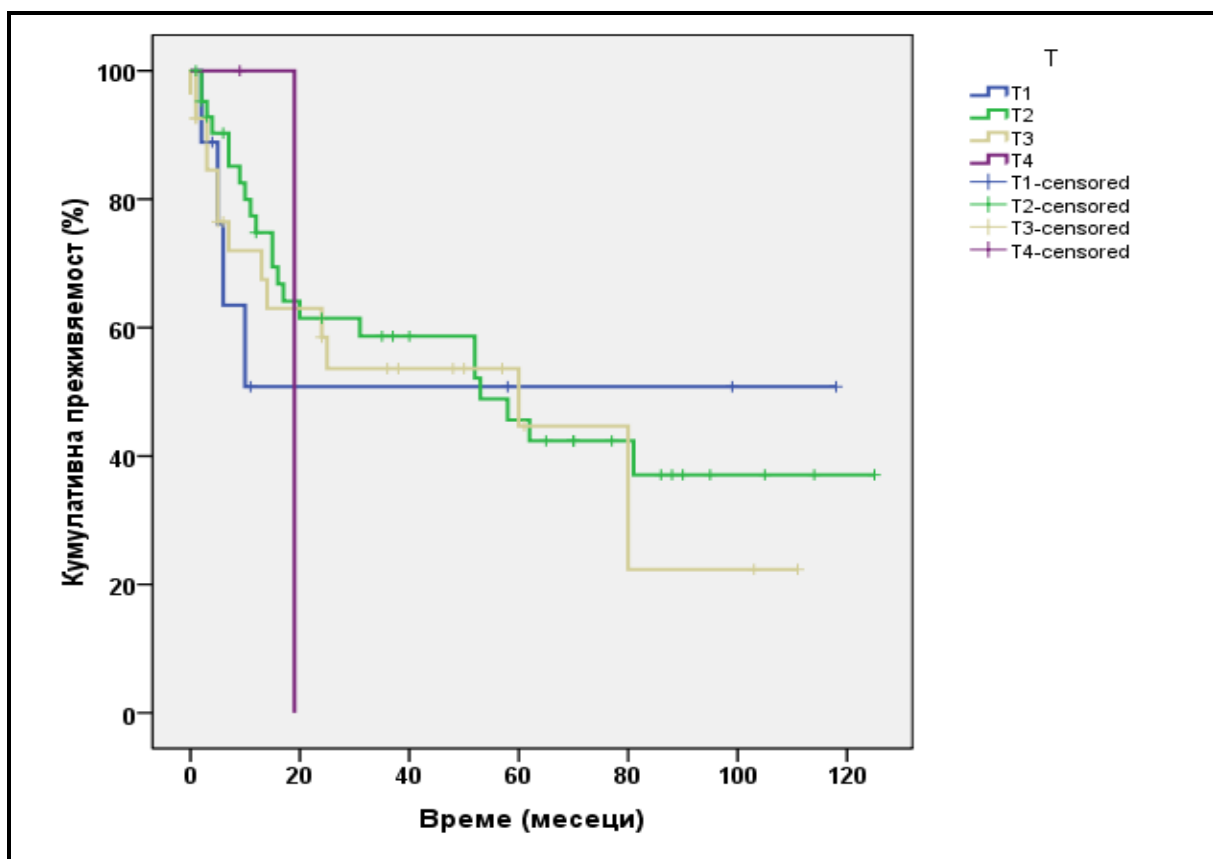
Възрастови групи	Брой пациенти	Средно време на преживяване±SE (месеци)	95% CI	Log Rank test	P
До 50 г.	10	34.93±10.08	[15.16;54.69]	1.545	>0.05
От 50 до 70 г.	49	65.34±8.63	[48.43;82.24]		
Над 70 г.	22	55.92±9.20	[37.88;73.96]		



Фиг.3. Обща наблюдавана преживяемост в зависимост от пола (Криви на Kaplan-Meier)

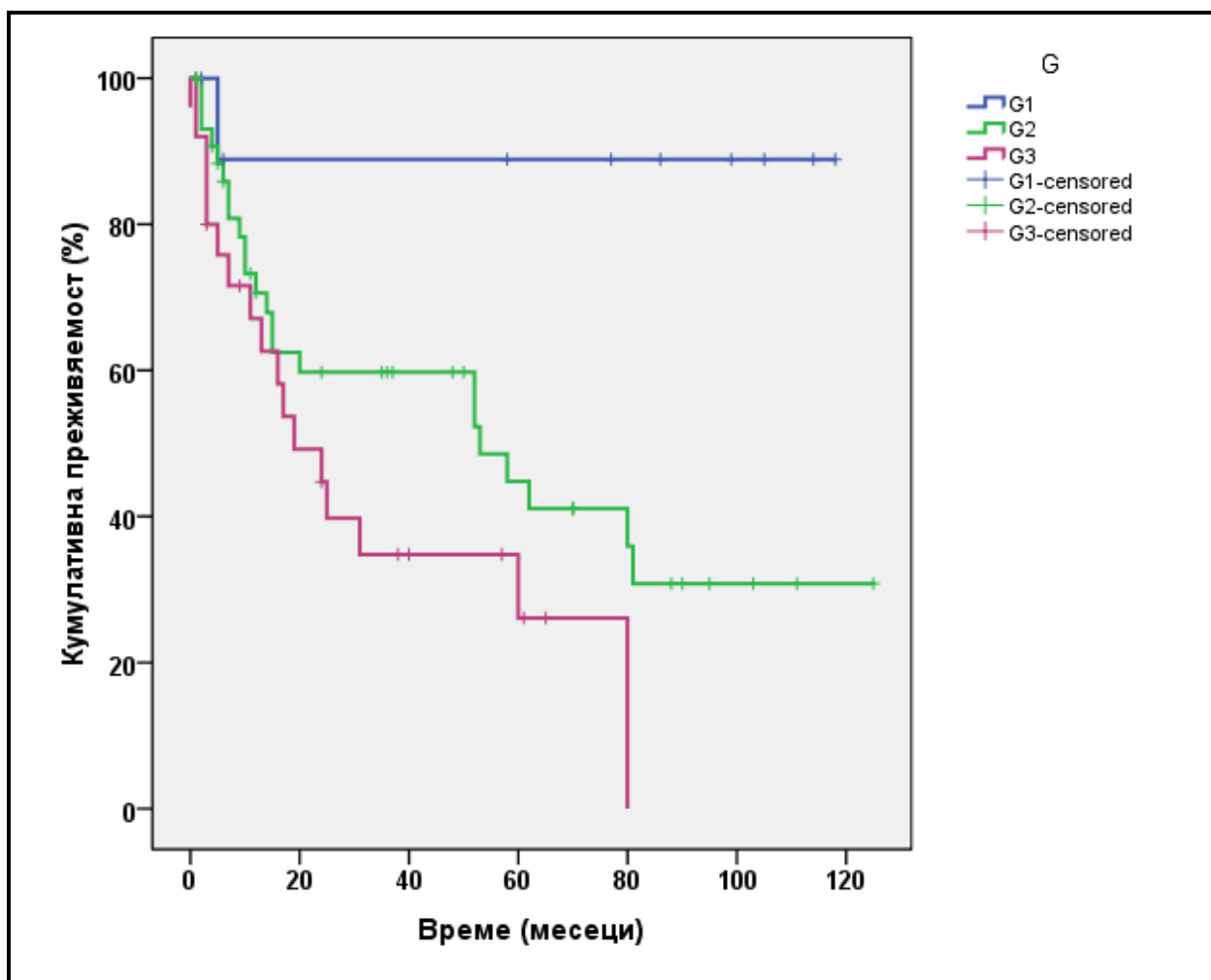
ТАБЛИЦА №4. Средно време на преживяване на пациентите според туморния стадий.

T	Брой пациенти	Средно време на преживяване (месеци)	Стандартна грешка	Log Rank test	P
T1	9	62.82	19.80	0.537	>0.05
T2	43	64.44	8.50		
T3	27	52.54	9.47		
T4	2	19.00	0.00		



Фиг.4 Обща наблюдавана преживяемост в зависимост от туморния стадий
(Криви на Kaplan-Meier)

Анализът на преживяемостта на изследваната група пациенти показва ясно изразена статистически значима разлика във функциите на преживяемост в зависимост от G. Средното време на преживяване варира от 105 месеца за пациентите с грейдинг G1, 60 месеца за пациентите с грейдинг G2 и едва 34 месеца за пациентите с грейдинг G3. (Таблица 7, Фиг.7)



Фиг. 7 Обща наблюдавана преживяемост в зависимост от **G** (Криви на Kaplan-Meier)

Таблица 7. Средно време на преживяване на пациентите в зависимост от **G**

G	Брой пациенти	Средно време на преживяване±SE (месеци)	95% CI	Log Rank test	P
G1	10	105.44±11.84	[82.24;8128.64]	9.98	0.007*
G2	46	60.76±8.39	[44.31;77.21]		
G3	25	34.26±6.83	[20.87;47.64]		

ОБСЪЖДАНЕ

Сравнително малко са съобщенията на български относно УКГПП /Еленков Д , Панчев П., Симеонов П. , Хинев А./ . За десетгодишен период/2004-2013 година/ Хинев съобщава 28 собствени наблюдения . В чуждестранната литература в моноцентричните проучвания , обхващащи 10 -15 годишни периоди, се съобщават в повечето случаи публикации под 100 наблюдения /.9,10 ,12 /, каквато е нашата-81 наблюдения и по-рядко над 100. По нашия материал УКГПП са 7,51% от уротелиалните мехурни карциноми .

Проучихме процентното съотношение на оперираните за УКГПП , спрямо всички преминали през Клиниката по Урология при УМБАЛ „Св. Георги“ Пловдив пациенти , обект на оперативната и консервативната урология. Оказа се че, оперираните за УКГПП са 0,46% спрямо всички преминали през Клиниката пациенти за същия период . Тези два показателя са интересно допълнение към показателите , отчитани при Епидемиологията на УКГПП .

Нефроуретеректомията с резекция на уретералния маншон в последните години се извършват лапароскопски , която ръчно или робот асистирана /102/ има по –добри периоперативни резултати и сравними онкологични такива с отворената . / 105 / , съчетана или не с ендоскопски методи : /Кутресс 2012/ дискутира уретероскопския и перкутанния достъп в мениджмънта на УКГПП . Пиелокаликсните тумори в последните години се третират с лазер /Скофоне 84/. Разработват се органосъхраняващи”nephron- sparing surgery” техники при показания за запазване на бъбречната функция . Те имат сходни резултати с нефроуретеректомията по отношение на Сроковете , Свободни от Рецидиви /ССР/ и Специфичната Ракова Смъртност/СРС/. Насочено изключване на УКГПП е положителната цитология от урината след операции за УКПМ и липса на рецидивен карцином на мехура . Установяват , че в тези случаи има сигнификантна асоциация / $p=0,032$ / с предхождаща история на Уротелиален карцином на пикочния мехур .

ИЗВОДИ

1. Проучването на УКГПП за десет годишен период , по материал на Урологична клиника към УМБАЛ „Св.Георги“ Пловдив , има необходимата представителност и позволява да се разработи дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен Доктор . Такъв труд до сега не е разработван в България .
2. Установената честота на УКГПП по нашите резултати е 7,51% и спрямо другите локализации на уротелиални тумори има потвърдителен характер относно тяхната рядкост.
3. Оригинален принос относно епидемиологията на УКГПП е , че те представляват 0,46% от всички преминали през клиниката пациенти и 0,49% от всички оперирани по повод на урологични заболявания .
4. Положителната цитология на урината при пациенти , оперирани или не за Уротелиални Карциноми на Долни Пикочни Пътища , при които не се установява уротелиален тумор там , е индикация за изключване на УКГПП .
5. Упорито рецидивирание на Уротелиални Карциноми на Пикочния мехур изисква изключване на УКГПП .
6. Локализацията на рецидивите по предна мехурна стена и прилежащите части на пикочния мехур , насочват за възможно наличие на УКГПП и за провеждане на насочени изследвания , първото от които е разделното изследване на урина от уретерите за туморни клетки .
7. Установяване на положителна цитология от уретер е основание за провеждане на диагностичния алгоритъм за УКГПП .
8. Ако образните диагностични методи не са достатъчно чувствителни за конкретния случай ,при който има съмнение за наличие на УКГПП , се провежда уретерореноскопия и при наличие на промени в ГПП се взима биопсия .
9. Не се препоръчва извършване на радикална нефроуретеректомия само въз основа на положителна цитология от уретер , поради значителният дял на фалшиво положителни и фалшиво отрицателните резултати .
10. Радикална нефроуретеректомия трябва да се извършва при наличие на хистологична верификация .
11. Нареченият „Златен стандарт“ за хирургичното лечение на УКГПП е Нефроуретеректомията с резекция на уретералния маншон .

- 12.** Онкологичните резултати от „отворената“ и лапароскопската операция са идентични , като според литературата , лапароскопската нефроуретеректомия има преимущество по отношение на лекия ранен следоперативен период .
- 13.** Трансуретралната резекция на уретералния маншон намалява хирургичната травма , без да влияе на онкологичните резултати .
- 14.** При Научните проучвания , които обхващат по-продължителни периоди /10-15 и повече години/се установяват промени в диагностичните , лечебните и други методи в смисъл на модернизация.

ПРИНОСИ

1 . ПРИНОСИ с оригинален характер :

- 1.1** За пръв път в България се разработва дисертация по проблеми на УКГПП като моноцентрично лонгитудинално ретроспективно проучване . Представителността на проучването съответства на световните стандарти .
- 1.2** За пръв път се посочват два показателя за епидемиологията на УКГПП отнасящи се до честотата им :
- Процент на оперираните пациенти за УКГПП спрямо всички оперирани за урологични заболявания в същата клинична база .
 - Процент на пациентите с УКГПП спрямо всички преминали пациенти през същата клинична база .
- 1.3** Посочва се , че при ретроспективни лонгитудинални проучвания ,обхващащи по-големи периоди , трябва да се отчитат настъпващите различия в диагностичните и лечебни методи в началото и в края на проучването .
- 1.4** Посочват се индикации за насочено изключване на УКГПП :
- Положителна цитология на урината при липса на карцином в ДПП .
 - Многократно , упорито рецидивирание на карцином на пикочния мехур
- 1.5** Изработен е диагностичен алгоритъм за УКГПП .

2 . Приноси с потвърдителен характер :

- 2.1** УКГПП са рядка туморна локализация , срещаща се около три пъти по-често при мъжете и във възрастта между 60-70 години .

- 2.2** Двустранни синхронни тумори на уретерите наблюдавахме в един случай , който не е включен в групата за статистическа обработка и като честота съответства на данните от литературата за локализация и дистрибуция.
- 2.3** Основни диагностични методи за УКГПП са образните , ендоскопските с биопсия за хистологична верификация, цитопатологията .
- 2.4** Стейджингът на УКГПП се извършва по TNM системата , предложена от AJCC и UICC .
- 2.5** Средното време на преживяемост е в статистически значима зависимост от фактора G .
- 2.6** Златен стандарт в хирургическото лечение на УКГПП е нефроуретеректомията с резекция на уретералния маншон .