

A felső húgyúti urothel sejtes tumorok kezelése – hasonlóságok és különbségek a húgyhólyag urotheliális tumoraival

Kubik András dr., Szarvas Tibor dr., Módos Orsolya dr., Keresztes Dávid dr., Horváth András dr., Nyirády Péter dr.

Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika, Budapest (igazgató: Nyirády Péter dr.)

Levelezési cím:
Prof. dr. Nyirády Péter
Semmelweis Egyetem Urológiai
Klinika, Budapest
1082 Budapest, Üllői út 78/b
e-mail: nyirady.peter@
med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

A felső húgyúti urothel sejtes tumorokat (FeHUT) valamint az alsó húgyúti urothel sejtes tumorokat (AHUT) számos klinikai és patológiai hasonlóságuk alapján sokáig ugyanazon tumorentitás különböző lokalizációjaként tartották számon. Az elmúlt évek kutatásai azonban egyre több, a két tumor különbözőségét feltáró eredményt szolgáltatott. A jelen összefoglaló tanulmány célja, hogy a FeHUT vizsgálata során nyert kutatási eredményeket ismeretve, rámutasson a két tumortípus közötti epidemiológiai, etiológiai, stádium- és rizikómeghatározási, illetve a sebészi és más onkológiai kezelést érintő hasonlóságokra és különbségekre.

Az AHUT és FeHUT közös rizikótenyezői közé tartozik a dohányzás és az aromás amin-vegyületek, míg az arisztolochia-savval történő érintkezés és a tumoros anamnézisben a familiáris *Lynch-szindróma* jelenléte főleg a FeHUT jellemzője. A két tumortípus differenciáltsági szintjének meghatározása megegyezik, azonban stádiumbesorolásuk a különböző anatómiai elhelyezkedésből fakadóan kissé különbözik. Mindkét esetben az elsődleges terápiás lépés a műtéti ellátás. A FeHUT pontatlan preoperatív stádiumbesorolása miatt azonban a nephroureterectomia utólag számos esetben feleslegesnek bizonyult. A preoperatív patológiai stádiumbesorolás bizonytalansága, a kórjólát megbízhatóságának javításával korrigálható lenne, amely a vesemegtartó műtétek számának növekedéséhez, ezáltal a betegek sebészi túlkezelésének csökkenéséhez vezetne. Számos vizsgálat igazolta, hogy a szövettani minták molekuláris vizsgálatát a képalkotó vizsgálatokkal együtt értékelő, prediktív modellek jelentős mértékben javítani tudják a kórjólát minőségét. Bár az eltávolított nyirokcsomók pozitív terápiás értéke hasonló a két tumortípusnál, a FeHUT esetén végzett nyirokcsomó-eltávolításra jelenleg nincs egyértelmű ajánlás és a nyirokcsomók eltávolításának optimális menete, illetve megfelelő mennyisége sem meghatározott. A szisztémás neoadjuváns és adjuváns kemoterápia alkalmazása túlélési előnyt jelenthet a FeHUT kezelése során, amelynek igazolására azonban további prospektív tanulmányok szükségesek.

KULCSSZAVAK

FELSŐ HÚGYÚTI UROTHEL SEJTES TUMOROK (FeHUT), UROTHEL SEJTES ALSÓ HÚGYÚTI TUMOROK (AHUT), STÁDIUMBESOROLÁS, RIZIKÓFAKTOR, ONKOTERÁPIA, PREDIKTÍV MÓDSZEREK

Management of urothelial carcinoma of the upper urinary tract – similarities and differences with urothelial bladder cancer

SUMMARY

The upper tract urothelial carcinoma (UTUC) and urothelial bladder carcinoma (UBC) were considered as one tumour entity with different anatomical locations. The aim of this review was to discuss current progress in UTUC research and to highlight the molecular, histopathological and clinical differences and similarities between UTUC and UBC. UBC and UTUC sharing common risk factors including smoking and aromatic amines, while aristolochic acid exposure or familiar Lynch syndrome are rather specific for UTUC. The grading of UBC and UTUC are identical, but inherent from their different anatomical locations, there are some differences between their stage classifications.

The primary treatment for both UBC and UTUC is surgery. Because of the inaccurate preoperative or transurethral staging of UTUC, many patients are overtreated by nephroureterectomy. Therefore, combined predictive tools including molecular, pathological and imaging parameters are needed in order to improve the prediction of tumor stage. Currently, the clinical benefit of lymph node dissection (LND) as well as the optimal number and sequence of lymph node removal is unclear. Systemic neoadjuvant and adjuvant chemotherapies may be considered, however their benefit has to be confirmed by large prospective studies.

KEYWORDS

UPPER TRACT UROTHELIAL CARCINOMA (UTUC), STAGING, RISK FACTORS, CHEMOTHERAPY, PREDICTIVE TOOLS

Bevezetés

Az urothel sejtes daganatok a leggyakoribb rosszindulatú húgyúti elváltozások, amelyek az esetek nagy részében a húgyhólyagot érintik, azonban 5%-ban a felső húgyutakban (húgyvezeték, vesemedence) jelentkezik a daganat (1), így a felső húgyúti urothel sejtes tumorokat (FeHUT) sokáig csak egy gyakori tumortípus ritka elhelyezkedésű változataként tartották számon. Az azonos szöveti eredetű felső húgyúti traktust érintő daganatok (FeHUT) és az urothel sejtes alsó húgyúti tumorok (AHUT) számos hasonlóságot mutatnak, ezért kezelésük is a gyakrabban előforduló AHUT terápiás tapasztalatain alapul. Az utóbbi évek kutatásai feltárták e két tumortípus kórszövettani, etiológiai és molekuláris különbözőségeit, így egyre inkább teret kap az a nézet, amely szerint ez a két hasonló, azonban jól megkülönböztethető tumortípus különböző diagnosztikus és terápiás eszközöket igényel (2).

Ennek megfelelően az Európai Urológus Társaság (EAU) évente frissített irányelvei a FeHUT kezelést – az AHUT-étől elválasztva – 2011 óta külön, önálló fejezetben tárgyalja (3). Tanulmányunk célja, hogy összegezze a jelenlegi tudásunkat a FeHUT – és az AHUT különbözőségeit és hasonlóságait illetően.

Epidemiológiai és kockázati tényezők

Az urothelium speciális epithel sejtréteg, amely a veseüreghrendszer, az uréter, a húgyhólyag és az urethra belső felszínét borítja. Rosszindulatú elfajulása a negyedik leggyakoribb tumortípus világszerte (1). A FeHUT-ok az urothel sejtes daganatok kis részét képezik, éves szinten 100 000 főre számítva 2 megbetegedést okoznak (2).

Hazánkban a '80-as évek elején közöltek 30 év beteganyagát feldolgozó epidemiológiai vizsgálatot, amely során minden aktív urológiai osztályról történt adatgyűjtés. A felső húgyúti tumorok (FeHUT) előfordulása 0,4 ezrelék volt – 243 pyelum és 145 urétertumoros esettel –, amely megfelelt az akkori nemzetközi irodalmi adatoknak (4).

Számos tényező játszhat szerepet a FeHUT kialakulásában, endémiás területekként kiemelendő Tajvan és a Balkán-félsziget, ahol a „balkáni nephropathia” mellett az átlagnál 60-100-szor gyakrabban fordulnak elő felső húgyúti urothel sejtes tumorok. Majd 5 évtizedig nem derült fény a megbetegedések eredetére, mígnem összefüggést találtak a karcinogén, mutagén és nefrotoxikus arisztolochia-sav – amelyet az Aristolochia clematitis (közönséges farkasalma) nevű, a balkánon bőségesen növekvő és gyakran a búzával is keveredő növény is tartalmaz (5) – és a nagy számban kialakult FeHUT között. További vizsgálatok igazolták az arisztolochia-savnak a p53 gén mutációinak gyakoriságát növelő hatását az endémiás területen élők körében (6). A Tajvan délnyugati részén endémiás érrendszeri megbetegedés, az ún. „black foot disease” (BLD) és a FeHUT nagy számban való előfordulása között is lehet összefüggés. A „black foot disease” (BLD) kialakulása a magas arzén szennyezettségnek köszönhető, amely az ivóvízzel a szervezetbe jut, és érrendszeri megbetegedéseket okoz, ezen

betegség elterjedése átfedésben van a FeHUT által nagy mértékben érintett régiókkal (7).

A környezeti tényezőkhöz kívül, 10-20%-ban örökletes genetikai elváltozások járulnak hozzá a FeHUT kialakulásához. *Lynch-szindrómában* (más néven örökletes nem polyposus colorectalis karcinómában; HNPCC) (8), amelyben a leggyakrabban károsodott hMLH1- és hMSH2-gének érintettek, 8-25-ször nagyobb valószínűséggel jelentkezik FeHUT. Ezen gének mutációja vagy elnémulása esetén az ún. DNS-javító mechanizmusok (mismatch-repair; MMR) sérülnek, ami elsősorban colorectalis daganatok (I. típus) kialakulásához vezet, de bélrendszeren kívüli, ovárium és felső húgyúti tumorok is gyakrabban jelennek meg (II. típus) (8). A FeHUT örökletes és sporadikus csoportjainak elkülönítésére az európai irányelv molekuláris vizsgálatokat ír elő azon betegek számára, akiknél az alábbi négy kritérium alapján felmerül az örökletes eredet:

1. FeHUT diagnózisa 60 éves kor alatt;
2. HNPCC eredetű tumoros megbetegedés a kórelőzményben,
3. legalább egy elsőfokú rokon, akinél HNPCC-t diagnosztizáltak 50 év alatt; vagy
4. két elsőfokú rokon, akinél HNPCC-t diagnosztizáltak kórelőzmény nélkül (3).

A molekuláris vizsgálatok során immunfestéssel igazolhatóak a kiesett MMR-gének (hMLH1, hMSH2), így a javító mechanizmusok hiánya miatt rezisztencia alakul ki a DNS-károsító hatással bíró kemoterapeutikumokkal szemben (9). A FeHUT leggyakoribb radikális sebészi megoldásait követően romlik a vese-funkció, amely a kemoterapeutikumok alkalmazásának egyik legsúlyosabb kontraindikációja, ezért a FeHUT esetében a kemoterápia hatékonyságának predikciója különösen fontos. A nemi megoszlásban jelentős különbségek mutatkoznak, míg az AHUT esetén 3-4-szer gyakrabban érintettek a férfiak, addig ez az arány 2:1-re módosul a férfiak részére FeHUT esetén. További különbség, hogy az AHUT nőkben előrehaladottabb állapotban kerül felismerésre, mint a férfiak körében. Ezzel szemben ilyen jellegű különbség a FeHUT-betegek körében nem igazolódott (10). Ezen eltérések a két tumor közötti anatómiai, embriológiai és hormonális környezeti különbségekkel magyarázhatók (11).

Az AHUT és a FeHUT számos közös rizikófaktorral bírnak, így előfordulásuk a dohányzó populációban 2-7-szer gyakrabban, illetve mindkét tumor kiújulásának és betegség-specifikus mortalitásnak lehetőségét is megnöveli (kb. 25%-kal AHUT, míg kb. 50%-kal FeHUT esetén) (12). AHUT kialakulása FeHUT esetén 22-47%-ban fordul elő, míg ez az arány fordított esetben csak 2-6% közötti (13). További közös rizikófaktorok közé tartoznak a fenacetin származékok, az aromás aminvegyületek, a benzidin és anaftalin (14).

Diagnosztikai módszerek

A FeHUT differenciáltsági és invazivitási fokának megítélésére a képalkotó és ureteroendoszkópos mintavételezési eljárások jelentik az első vonalbeli diagnosztikus lépéseket (15). A multi-detektoros CT (MDCT) urográfia során a kiválasztási fázisban,

10-15 perccel a kontrasztanyag adását követően készül képosorozat, amelynek szenzitivitása FeHUT esetén 67-100%, míg specitása 93-99% közötti, továbbá a stádium meghatározásának pontossága 59-88% közötti. A hydronephrosis és a megnagyobbodott nyirokcsomók követésére szintén alkalmasak az MDCT urográfias képek. Az MR-urográfia (MRU) a FeHUT stádium meghatározásában pontatlan, ezért elvégzése csak azon betegek számára javasolt, akiknél a CT-urográfia nem végezhető el (3). Az egyre növekvő, ám még csak kísérleti jelleggel alkalmazott eljárások a biopsziás mintavétel diagnosztikus korlátozottságának javítását célozzák. Ezek közül az optikai koherencia-tomográfia, az endoluminalis ultrahangvizsgálat, a konfokális lézer endomikroszkópia, a multiparametrikus MRI, a 11C kolin PET/CT és a nagy felbontású ureteroendoszkópia emelhető ki (16–20).

A két tumortípus diagnosztikus lépései kis különbségektől eltekintve megegyeznek. A vizeletcitológiai vizsgálat kevésbé szenzitív a felső húgyúti urothel sejtes tumorok esetében, azonban a pozitív citológia mellett előforduló negatív cisztoszkópia mindenképpen felveti a felső húgyúti urothel sejtes tumor lehetőségét (3), bár a biztos diagnózishoz a flexibilis eszközzel történő szöveti mintavétel elengedhetetlen. A flexibilis ureteroendoszkóp megjelenése nagy előrelépést jelentett a FeHUT diagnosztikájában, hiszen lehetővé tette a tumor vizuális azonosítását, valamint az abból történő mintavételt. Mivel a lamina muscularis réteg vékony, az uréterből történő mintavétel ritkán tartalmaz izomrészletet, ami megnehezíti a pontos stádiumbesorolást (21). Az ureteroendoszkópos mintavételezés anatómiai és technikai korlátozottsága miatt a FeHUT diagnosztikus stádiumbesorolása pontatlanabb, mint AHUT esetén, így gyakran fordul elő, hogy a tumor valós invazivitása magasabb a kezdeti mintavétel során megállapítottnál (understaging) (22, 23). A húgyhólyagdaganatokkal szemben, a felső húgyúti urothel sejtes tumorok differenciáltsága erős összefüggést mutat a tumor invazivitási fokával. A ureteroendoszkópos stádiumbesorolás pontatlansága, illetve a differenciáltsági fok és a patológiai tumorstádium közötti szoros korreláció eredményeként FeHUT esetén a differenciáltsági fok a legmegbízhatóbb prognosztikai tényező. Emellett a FeHUT grádusa sokkal pontosabban meghatározza a várható túlélési esélyeket, mint a kezdeti biopsziakor látott tumorstádium (24).

Az ureteroendoszkópos mintavételezés pontatlanságának kiküszöbölésére az elmúlt években számos prediktív modellt dolgoztak ki, amelyek többnyire a képi adatok, a biopsziás mintavételi eredmények és a citológiai leletek adatainak kombinációján alapulnak (25).

Műtéti lehetőségek

Endoszkópos sebészeti megoldás

Az endoszkópos eltávolítás csak bizonyos, alacsony rizikójú esetekben alkalmazható (3, 21), ilyen esetekben pedig a flexibilis eszközök (ureteroszkóp) előnyt élveznek rigid vagy szemerigid társaikkal szemben. Mint azt korábban említettük, az „understaging” – azaz az infiltráció mélységének alulértékelése

– valós veszélyforrás az endoszkópos mintavétel/műtét során (3). Másfelől viszont a radikális nephroureterectomia során igazolt pTa stádiumú és alacsony progressziós tendenciával rendelkező esetek száma igen magas. Ezen betegek számára minden bizonnyal elégséges lett volna az uréter megtartásával járó műtét is. Várható, hogy a jövőben a műtét előtti rizikóbecslés javításával, valamint a flexibilis ureteroendoszkópos eszközök elterjedésével az urétermegtartó műtétek aránya növekedni fog. Az aluldiagnosztizálás kockázata miatt azonban az ilyen betegek esetében a szorosabb követés elengedhetetlen (3, 21).

Nyílt, szervmegtartó sebészeti megoldás

Nyílt szervmegtartó műtét akkor választható, ha a betegnél veseelegtelenység, szoliter vese vagy kétoldali tumor szerepel a kórelőzményében (26, 4). Vesemegtartó műtét – uréterreszekció – esetén törekedni kell a széles reszekciós felszínre, annak érdekében, hogy a szövetszámítás alkalmas legyen megbízható hisztológiai kiértékelésre (3).

Szervmegtartó műtétek a nem invazív, low-grade, proximális és középső uréterszakasz tumorok esetén javasoltak, ahol az endoszkópos módszer nem végezhető el. High-grade vagy invazív tumoroknál csak akkor végezhető uréterreszekció, ha a vesefunkció megtartása az elsődleges cél. A pyelum- és urétertumorok terápiája korábban is elsősorban sebészi, leggyakrabban nephroureterectomia volt.

Nyílt radikális sebészeti megoldás

A magas rizikójú FeHUT és AHUT esetén az elsődlegesen választandó kezelés a radikális műtét. A FeHUT esetén – az AHUT-tal ellentétben – a nyirokcsomók ellátására vonatkozóan nincs egyértelmű irányelv (26). Több tanulmány is foglalkozott a nyirokcsomó-eltávolításon átesett betegek követésével, amelyek többnyire hosszabb túlélést találtak olyan FeHUT-betegek esetében, akiknél elvégezték a nyirokcsomó-eltávolítást (24). Összességében kijelenthető, hogy a nyirokcsomó-metasztázisok jelenléte hasonló mértékben rontja az életkilátásokat a FeHUT, mint az AHUT esetén.

Az eltávolítandó nyirokcsomók száma és eltávolításuk módja is fontos a későbbi stádiummeghatározás szempontjából. Az erre irányuló kutatások legalább 8 nyirokcsomó eltávolítását javasolják, az eltávolítás szekvenciájára vonatkozóan pedig a *Kondo és munkatársai* által leírt módszer tűnik a leghatékonyabbnak, amely a regionális nyirokcsomók mellett a presacralis nyirokcsomók eltávolítását is javasolja (27, 28). Összességében megállapítható, hogy a különböző szerzők kis eltéréssel bár, de hasonló nyirokcsomó-eltávolítási szekvenciákat fogalmaztak meg, azonban a multicentrikus, prospektív vizsgálatok még továbbra is váratnak magukra a magasabb szintű ajánlások kialakításához.

Laparoszkópos sebészeti megoldás

Egyre elterjedtebb műtéti megoldásnak számít a laparoszkópos technikával végzett radikális nephroureterectomia, amelynek hosszú távú onkológiai utánkövetési adatai biztatóak (14). Számos laparoszkópos technika létezik a kézzel – illetve robot-asszisztált módszeren keresztül, a retroperitoneális és transz-

peritoneális behatoláson át, amelyeknek eredményessége a sebész tapasztalatától is függ. A legnagyobb kihívást a laparoszkópos technika során a nyirokcsomók eltávolítása jelenti, amely egyben a nyílt technikával szemben a módszer elterjedésének egyik korlátozó tényezője is (29).

Onkoterápiás lehetőségek

A perioperatív kemoterápia fontos szerepet játszik a FeHUT ellátásában. Az erre vonatkozó kezelési elvek, nagyrészt az AHUT terápiájában megszerzett tapasztalatokra épülnek. Mindkét tumortípus kemoterápiás kezelésénél el kell különíteni a felületes/nem izominvazív és az előrehaladott/izominvazív csoportokat.

A nem izominvazív húgyhólyag-tumorok esetén az intravesicalis kemoterápia és immunoterápia alapvető részei a kezelésnek, amely segítségével a tumor kiújulása és terjedése megakadályozható. Az endoszkópos úton, vagy vesemegtartó műtéti technikával operált FeHUT-ok harmadában, míg más szerzők adatai alapján akár 70%-ában is recidiválhat a daganat, amelynek kiújulási valószínűsége adjuváns kemoterápia és immunoterápia segítségével csökkenthető (30). Korábban a felső húgyúti tumorok miatt végzett, mandzsettaképzéssel nem minden esetben járó nephroureterectomiát követően visszatérő urétercsonkban kialakult recidíva aránya kimagaslóan nagy volt, nemzetközi adatok alapján a 75%-ot is elérhette (4).

A FeHUT kezelése során a megfelelő koncentrációjú immuno- és kemoterápiás szer kiválasztása, a fertőzésmentes, alacsony nyomású rendszer fenntartása és a minél hosszabb behatási idő elérése a cél (26). A kezelés történhet anterográd irányban nephrostomás drénen vagy retrográd irányban uréter-katéteren keresztül, illetve a meglévő dupla J-katéter melletti reflux mechanizmussal. Az anterográd végzett kemoinstilláció során az intrarenális nyomást 25 vízcmm alatt kell tartani. Ezen kezelési mód fő ellenérve a tumorsejtek kezelés hatására bekövetkező esetleges szóródása, erre azonban a nemzetközi irodalomban sem találunk konkrét példát. A retrográd instillációhoz szükséges hatóanyag mennyiségét, a felhelyezett dupla J-katéter mellett, Trendelenbourg-helyzetben végzett hólyagtöltés során tapasztalt, reflux-mechanizmust kiváltó megfelelő mennyiségű kontrasztanyag mennyiségének feljegyzésével határozzuk meg (31). Az uréterstentek mellett végzett kemoinstillációs kezelések legnagyobb veszélye a mucosa sérülése és az esetleges uréterelzáródás következtében kialakult nagy üregrendszeri nyomás mellett előforduló túlzott hatóanyag-felszívódás.

Bizonyos, AHUT esetén használt intravesicalis instillációs kezelések, mint a BCG, mitomycin C, epirubicin, thiotepa, BCG/interferon alkalmazhatóak FeHUT esetén is, amelyek közül leggyakrabban a BCG-t és a mitomycin C-t használják. *Martinez-Pineiro és munkatársai* szerint a kiújulás valószínűsége 25%-ról 12%-ra csökkent endourológiai beavatkozást követő BCG, illetve 14%-ra adjuváns mitomycin C adása mellett (32). *Kojima és munkatársai* szerint CIS esetén kuratív céllal alkalmazott BCG monoterápia hosszú távú hatékonysága megfelelt a radikális nephroureterectomiás eredményeknek (33), helyi alkalmazása a felső húgyutakban biztonságos, fő szövődésményei közül csak ritkán fordult elő a BCG hatóanyag szétterje-

dése, illetve a másodlagos uroszep시스. A vesefunkciós értékek sem BCG, sem mitomycin C terápiát követően nem csökkentek, nem rontva ezzel a betegek életminőségét.

Az izominvazív urothel sejtes húgyhólyagdaganatok intravénás kemoterápiája fontos része az alapvető kezelési lehetőségeknek. Egy randomizált 3. fázis vizsgálat szerint a ciszplatin-alapú neoadjuváns kemoterápia túlélési előnyt nyújt a pT3-4 és/vagy nyirokcsomó pozitív AHUT-betegek számára (34). A FeHUT ritka előfordulása miatt a neoadjuváns és az adjuváns kezelési mintáink a húgyhólyagdaganatok kezelésével kapcsolatos tapasztalatokon alapszanak. A FeHUT esetében azonban figyelembe kell venni, hogy a radikális nephroureterectomia a GFR-érték jelentős romlásával jár, ami gyakran már nem teszi lehetővé az adjuváns kemoterápia alkalmazását. Egyes adatok szerint a nephroureterectomián átesett betegek mindössze 19%-a alkalmas kemoterápiás kezelésre. A FeHUT neoadjuváns kemoterápiájának pedig alapvető problémája az, hogy a kezelés indikációjához szükséges szövettani eredmény endoszkópos biopsziavételéből származik és ezért pontossága meglehetősen bizonytalan. A neoadjuváns kemoterápia célja a szubklinikai metasztázisok és a primer tumor méretének csökkentése, amelyet a betegek sokkal jobban viselnek és nagyobb dózisban is adható, mint radikális műtetet követően. Azon betegek esetén, akiknél nem hatékony a kezelés, a műtét időpontjának tolódása hátrányt jelenthet. *Igawa és munkatársai* 53%-ban találták hatékonyknak a lokálisan előrehaladott FeHUT ciszplatin-alapú neoadjuváns kemoterápiáját (MVAC, MEC, MVEC) (35). *Porten és munkatársai* szignifikáns növekedést találtak a teljes túlélés (OS) és a betegség-specifikus túlélés (DSS) tekintetében a neoadjuváns kemoterápiával kiegészített radikális nephroureterectomia esetén (36).

Az előrehaladott FeHUT esetén alkalmazott adjuváns kemoterápia hatékonyságát több tanulmány is megkérdőjelezte (37). Az előrehaladott FeHUT kezelése során a perioperatív kemoterápia és kemo-radioterápia hatékonyságának megítélésére további prospektív vizsgálatokra van szükség.

Következtetések

Nyilvánvaló hasonlóságuk ellenére a felső húgyúti urothel sejtes tumorok és az alsó húgyúti urothel sejtes húgyhólyagdaganatok ma már két különböző tumortípusnak tekintendők. A FeHUT kialakulásában tekintettel kell lenni az esetleges familiáris eredetre (Lynch-szindróma). A FeHUT diagnózisának felállításával kapcsolatban a biopszia kiértékelésének pontatlansága emelendő ki. E pontatlanság a jövőben a folyamatosan javuló prognosztikai rizikómeghatározás következtében várhatóan csökkenni fog. A differenciáltsági fok és a stádiummeghatározás pontosságának javulásával az endoszkópos, konzervatív kezelések aránya növekedhet, ami pedig remélhetőleg a feleslegesen elvégzett radikális nephroureterectomiák számának csökkenését eredményezi majd. A nyirokcsomó-eltávolítás és a perioperatív kemoterápia hatékonyságának igazolására további multicentrikus prospektív klinikai vizsgálatok elvégzésére van szükség.

Irodalom

- Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol* 2000; 164(5): 1523–5. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)67019-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67019-X)
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013 Jan; 63(1): 11–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21166>
- Roupret M, et al. European Association. Of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: 2015 Update. *Eur Urol* 2015; 68(5): 868–79. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.044>
- Balogh, et al. Pyelum- és uréterdaganatok klinikai és epidemiológiai vizsgálata. *Orvosi hetilap* 1983; 124(1): 1003–1007.
- Nortier JL, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N Engl J Med* 2000; 342(23): 1686–92. <https://doi.org/10.1056/NEJM200006083422301>
- Moriya M, et al. TP53 Mutational signature for aristolochic acid: an environmental carcinogen. *Int J Cancer* 2011; 129(6): 1532–6. <https://doi.org/10.1002/ijc.26077>
- Yang MH, et al. Unusually high incidence of upper urinary tract urothelial carcinoma in Taiwan. *Urology* 2002; 59(5): 681–7. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(02\)01529-7](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(02)01529-7)
- Watson P, Lynch HT. The tumor spectrum in HNPCC. *Anticancer Res* 1994; 14(4B): 1635–9.
- Fink DS, Aebi, Howell SB. The role of DNA mismatch repair in drug resistance. *Clin Cancer Res* 1998; 4(1): 1–6.
- Scosyrev E, et al. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Cancer* 2009; 115(1): 68–74. <https://doi.org/10.1002/cncr.23986>
- Green DA, et al. Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins. *J Urol* 2013; 189(4): 1214–21. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.05.079>
- Shariat SF, et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 2011; 29(4): 481–6. <https://doi.org/10.1007/s00345-010-0594-7>
- Novara G, et al. Independent predictors of contralateral metachronous upper urinary tract transitional cell carcinoma after nephroureterectomy: multi-institutional dataset from three European centers. *Int J Urol* 2009; 16(2): 187–91. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2008.02201.x>
- Wilson RT, et al. Shared occupational risks for transitional cell cancer of the bladder and renal pelvis among men and women in Sweden. *Am J Ind Med* 2008; 51(2): 83–99. <https://doi.org/10.1002/ajim.20522>
- Lughezzani G, Burger M, Margulis V, et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *Eur Urol* 2012; 62: 100–14. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.02.030>
- Fritz GA, et al. Multiphasic multidetector-row CT (MDCT) in detection and staging of transitional cell carcinomas of the upper urinary tract. *Eur Radiol* 2006; 16(6): 1244–52. <https://doi.org/10.1007/s00330-005-0078-0>
- Chung PH, et al. Degree of hydronephrosis predicts adverse pathological features and worse oncologic outcomes in patients with high-grade urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Urol Oncol* 2014; 32(7): 981–8. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.02.018>
- Bus MT, et al. Optical diagnostics for upper urinary tract urothelial cancer: technology, thresholds, and clinical applications. *J Endourol* 2015; 29(2): 113–23. <https://doi.org/10.1089/end.2014.0551>
- Matin SF, Kamat AM, Grossman HB. High-frequency endoluminal ultrasonography as an aid to the staging of upper tract urothelial carcinoma: imaging findings and pathologic correlation. *J Ultrasound Med* 2010; 29(9): 1277–84. <https://doi.org/10.7863/jum.2010.29.9.1277>
- Bui D, et al. A Pilot Study of In Vivo Confocal Laser Endomicroscopy of Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Endourol* 2015. <https://doi.org/10.1089/end.2015.0523>
- Cutress ML, et al. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (FEHUT): systematic review. *BJU Int* 2012; 110(5): 614–28. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11068.x>
- Iborra I, et al. Conservative elective treatment of upper urinary tract tumors: a multivariate analysis of prognostic factors for recurrence and progression. *J Urol* 2003; 169(1): 82–5. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64041-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64041-4)
- Pruthi RS, et al. Conservative management of low risk superficial bladder tumors. *J Urol* 2008; 179(1): 87–90; discussion 90. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.08.171>
- Grasso M, et al. Ureteroscopic and extirpative treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a 15-year comprehensive review of 160 consecutive patients. *BJU Int* 2012; 110(11): 1618–26. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11066.x>
- Romain Mathieu KB, Ilaria Lucca, Aurélie Mbeutcha, Morgan Rouprêt, Shahrokh F. Shariat. Upper urinary tract disease: what we know today and unmet needs. *Transl Androl Urol* 2015; 4(3): 261–272.
- Cai G, Liu X, Wu B. Treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Surg Oncol*, 2011; 20(1): 43–55. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2009.10.001>
- Kondo T, et al. Impact of the extent of regional lymphadenectomy on the survival of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* 2007; 178(4 Pt 1): 1212–7; discussion 1217. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.05.158>
- Kondo T, et al. Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: impact on patient survival. *Int J Urol* 2010; 17(10): 848–54. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2010.02610.x>
- Raman JD, Scherr DS. Management of patients with upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4(8): 432–43. <https://doi.org/10.1038/ncpuro0875>
- Yakoubi R, et al. Radical nephroureterectomy versus endoscopic procedures for the treatment of localised upper tract urothelial carcinoma: a meta-analysis and a systematic review of current evidence from comparative studies. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40(12): 1629–34. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.06.007>
- Irie A, et al. Intravesical instillation of bacille Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the urothelium involving the upper urinary tract using vesicoureteral reflux created by a double-pigtail catheter. *Urology* 2002; 59(1): 53–7. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(01\)01488-1](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(01)01488-1)
- Martinez-Pineiro JA, Garcia Matres MJ, Martinez-Pineiro L. Endourological treatment of upper tract urothelial carcinomas: analysis of a series of 59 tumors. *J Urol* 1996; 156(2 Pt 1): p. 377–85. <https://doi.org/10.1097/00005392-199608000-00011>
- Kojima Y, et al. Long-term outcome of upper urinary tract carcinoma in situ: effectiveness of nephroureterectomy versus bacillus Calmette-Guerin therapy. *Int J Urol* 2006; 13(4): 340–4. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2006.01312.x>
- Witjes JA, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol* 2014; 65(4): 778–92. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.046>
- Igawa M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced urothelial cancer of the upper urinary tract. *Urol Int* 1995; 55(2): 74–7. <https://doi.org/10.1159/000282755>
- Porten S, et al. Neoadjuvant chemotherapy improves survival of patients with upper tract urothelial carcinoma. *Cancer* 2014; 120(12): 1794–9. <https://doi.org/10.1002/cncr.28655>
- Lee SE, et al. Adjuvant chemotherapy in the management of pT3N0M0 transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urol Int* 2006; 77(1): 22–6. <https://doi.org/10.1159/000092930>