

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XLVIII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

KNJIGA 17.



Urednik
PAVEL ŠTERN,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine

SARAJEVO
1973.

SAVA PETKOVIĆ*

TUMORI PIJELUMA I URETERA U REGIONIMA ENDEMSKE NEFROPATIJЕ

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 31. III 1972. god.)

Osobita mi je čast što ovoga puta držim predavanje u vašoj cenjenoj Akademiji nauka. Ja sam se vrlo rado odazvao vašem pozivu.

Moje predavanje treba povezati sa predavanjem profesora Danilovića. Ja ću vam izložiti niz činjenica koje apsolutno stoje i preko kojih se ne može preći. Ali ću i vama i sebi ostaviti i vreme i prostor za razmišljanje, jer ovako upadljive činjenice ne mogu ostati a da nas ne navedu na mnoga razmišljanja, tačna ili netačna, to ćemo tek videti, ali ta razmišljanja će ostati ono što je možda najlepše kada god pokušamo da se dublje unesemo u jedan predmet.

Ja ću vam govoriti o velikoj učestalosti tumora pijeluma i uretera u poslednjih dvadesetak godina. To je neosporna činjenica u našem materijalu. Ali to sam zapazio i skupljajući materijal po svetu. Drugo što je takođe neosporno jeste ogromna učestalost ovih tumora u regionima endemske nefropatije. To što se tamo dešava jedna je od najznačajnijih činjenica u opštoj onkologiji. Doživeti to da u jednoj kući obole 2 člana od tumora pijeluma ili tumora uretera, a pre rata za dvadesetak godina rada naše Klinike zapažena su samo 3 tumora pijeluma i 2 tumora uretera, — jeste nešto pred čim zastajemo zapanjeni.

Pogledajmo prvu tabelu i na njoj ćemo videti kretanje učestalosti ovih tumora pijeluma i uretera, tokom poslednjih pedesetak godina, na materijalu naše Klinike. U cilju upoređenja dato je i kretanje učestalosti tumora bubrežnog parenhima.

Tabela 1.

Period	TU renis	TU pyeli	TU ureteris
1921—1943.	26	3	2
1944—1952.	62	4	9
1953—1960.	89	72	27
1961—1970.	116	142	78
Svega:	293	220	116

* Urološka klinika Medicinskog fakulteta, Beograd.

Tabela nam pokazuje ogroman porast tumora pijeluma i uretera, koji počinje oko 1953/54. godine. Taj porast je sve više izražen, tako da poslednjih godina imamo čak više tumora pijeluma nego tumora bubrežnog parenhima, što ne postoji nigde u svetu.

Ovaj porast je realan a nije fiktivan, kao što bi se želelo da pokaže i ukaže na bolja sredstva dijagnostike. Praktično, osnovna sredstva dijagnostike su ista od pre više od 40 godina, od pronalaženja urografije. Pogledajte samo činjenicu da su u prvoj periodu od 22 godine bila samo 3 slučaja tumora pijeluma i 2 slučaja tumora uretera, a u poslednjoj ih je 142, odnosno 78, iako je ta perioda dva puta kraća (10 godina). Ako u tim periodama ima razlike za tumore bubrežnog parenhima skoro 1:5, za tumore pijeluma razlika je 1:47, a za tumore uretera 1:38. To se ne sme objašnjavati ni slučajnošću, ni boljom dijagnostikom.

MATERIJAL U NAŠOJ ZEMLJI

U cilju temeljitije studije mi smo uspeli tokom godina da pokupimo od ljubaznih kolega u našoj zemlji, skoro u potpunosti (nedostaje sasvim mali deo), sve tumore pijeluma i uretera posmatrane tokom poslednjih dvadesetak godina. Dobili smo sledeći materijal:

- 450 slučajeva tumora pijeluma (od toga 220 sa naše Klinike),
- 257 slučajeva tumora uretera (od toga 116 sa naše Klinike).

GEOGRAFSKA RASPODELA NAŠIH TUMORA

S obzirom na naša zapažanja da veliki broj tumora pijeluma i uretera dolazi iz pojedinih krajeva naše zemlje, iz regiona gde već vlada endemska nefropatija (EN), mi smo locirali na geografskoj karti sve naše slučajeve (707 slučajeva, odnosno u ovoj fazi je završeno za 618) i dobili smo sledeći raspored (v. kartu br. 1):

Ova karta nam pokazuje da je provenijencija (po životu a ne po rođenju) naših slučajeva rasprostranjena na sasvim osobit način. Najveća koncentracija ovih slučajeva nije u velikim naseljima nego, naprotiv, u malim selima duž pojedinih reka (Sava, Drina, Kolubara, Mlava i Morava), i to tačno prema krajevima EN. Karta koju vam je prikazao prof. Danilović za EN potpuno odgovara ovoj karti.

To, međutim, ne važi za druge tumore. Uzeli smo sasvim bliske tumore, tumore mokraćne bešike, koji histološki odgovaraju našim tumorima, jer svi zajedno pripadaju tumorima prelaznog epitela, odnosno tumorima urotela ili upravo tumorima mokraćnih kanala. Ali tu je geografski raspored sasvim drukčiji. Uzeli smo 1.302 slučaja tumora bešike posmatrana 1951—1968. godine. Najednom vidimo da je raspored ovih tumora sasvim prema jačini aglomeracije stanovništva, a ni u kom slučaju ne odgovara prethodnoj karti (v. kartu br. 2).

Sasvim je čudno da isti tip tumora bude ovako različito raspoređen. Apsolutno je tačno, prema našoj velikoj statistici, da su tumora bešike u regionima EN onako česti kao što su i u velikim gradovima.

Stanimo ovde, pa ćemo se vratiti ovom pitanju.

Za sada da zaključimo:

- da postoji opšti porast umora pijeluma i uretera i da je ovaj porast daleko jači nego što je opšti porast neoplazmi uopšte,
- da postoji ogroman porast ovih tumora u našoj zemlji,
- da postoji naročito izražen porast ovih tumora u regionima gde vlada EN.

SRAZMERA TUMORA PIJELUMA PREMA TUMORIMA BUBREŽNOG PARENHIMA

Korisno je da pogledamo ovu srazmeru jer ona nam prikazuje šta se dešava u našoj zemlji. Na tabeli 2. vidimo sasvim različit odnos tumora bubrežnog parenhima prema tumorima pijeluma kod nas i kod drugih autora.

Tabela 2.

Autori	TU pijeluma	TU bubrega	%
Albarran i Imbert (1903)	42	505	7 ⁰ / ₀
Bell (autopsija 1946)	7	149	4,5 ⁰ / ₀
Caulc (kolektivno 1937)		1.785	8,5 ⁰ / ₀
Riches (kolektivno 1951)	189	1.935	9 ⁰ / ₀
Petković (1970)	220	293	42 ⁰ / ₀
Petković (1961—70)	142	116	55 ⁰ / ₀

Ovako velika nesrazmera ne može biti slučajna. Ona mora biti posledica određenog dejstva nekih karcinogenih agensa u našoj zemlji.

Ali naša poslednja zapažanja i anketa među prijateljima u Evropi ukazuje na opšti porast umora pijeluma i uretera u celom svetu. To je jedna činjenica koja tek poslednjih godina probija u nekim od objavljenih radova.

Swift-Joly je 1933. godine na Kongresu Int. urološkog društva u Londonu uspeo da skupi do tada objavljenih samo 377 slučajeva tumora pijeluma. Međutim, odskora pojedine publikacije prikazuju veliki broj slučajeva: Dufour (Pariz, 1967) 56 slučajeva i Puigvert (Barcelona, lično saopštenje) 61 slučaj.

Slično je sa tumorima uretera. W. W. Scott (1944) skupio je 182 slučaja objavljena do 1944, a ja sam skupio 292 slučaja objavljena do 1950. godine (17). Međutim, odskora imamo publikacije: McIntyre (1965) sa 50 sopstvenih slučajeva, Beck (1969) sa 40 sopstvenih slučajeva, Hawtrey (1971) sa 52 slučaja i Bloom (1970) sa 102 slučaja skupljena u 13 njujorskih bolnica.

Upadljivo je kod nas da porast tumora pijeluma i uretera naglo nastaje oko 1953-54. godine. Taj porast je sličan i u drugim zemljama, što sam mogao da utvrdim ili iz objavljenih statistika, ili u ličnom kontaktu (Barcelona, Berlin).

To je jedna od važnih konstatacija da ovi tumori, nekada vrlo retki, naglo postaju češći u celom svetu (ili skoro u celom!), i to otprilike na desetak godina posle II svetskog rata. Period od desetak godina ukazuje na

vreme karcinogeneze za koju je potreban taj period (10—20 godina kod radnika u fabrikama anilinskih boja koji dobijaju karcinom bešike). Posle II svetskog rata nastaje nagli porast industrije u svetu. Ova veza se ne sme lako prenebrežniti.

Međutim, ovaj fenomen porasta tumora pijeluma i uretera je osobito izražen u regionima EN kod nas, a takođe i u Bugarskoj (Puhlev, Petrynska, Lambrew, 1964). Ako već povezujemo etiologiju tumora u regionima EN sa samom EN, ne smemo tu etiologiju ostaviti nepovezanom sa etiologijom ovih istih tumora u regionima van EN.

Pojavu ovih tumora u regionima EN, odnosno uz slučajeve koji su pokazivali simptome EN zapazio je prof. Danilović (1958), notirajući rel. visok procenat hematurije kod ovih bolesnika, kao i veći broj tumora kod samih bolesnika. Petrynska i sar. (1964. i 1970) zapazili su, na autopsiji, učestalu pojavu ovih tumora kod obdukovanih a umrlih zbog EN. Lambrew i sar. (1970) zapazili su, takođe u Bugarskoj, visok procenat (oko 38%) pojave ovih tumora kod bolesnika umrlih od EN, i to na autoptičnom materijalu.

Mi smo još davno notirali (1949) pojavu renalne insuficijencije kod ovih bolesnika (tada nam je umro prvi operisani zbog renalne insuficijencije), a kasnije smo zapazili visok procenat koincidencije tumora pijeluma i uretera sa renalnom insuficijencijom.

Naša zapažanja o velikoj učestalosti tumora pijeluma i uretera su došla krajem pedesetih godina, kada padaju i naše publikacije koje ukazuju na porast ovih tumora. Na tabeli-dijagramu 3. može se videti kretanje tumora bubrežnog parenhima, pijeluma i uretera od godine 1921. do 1969.

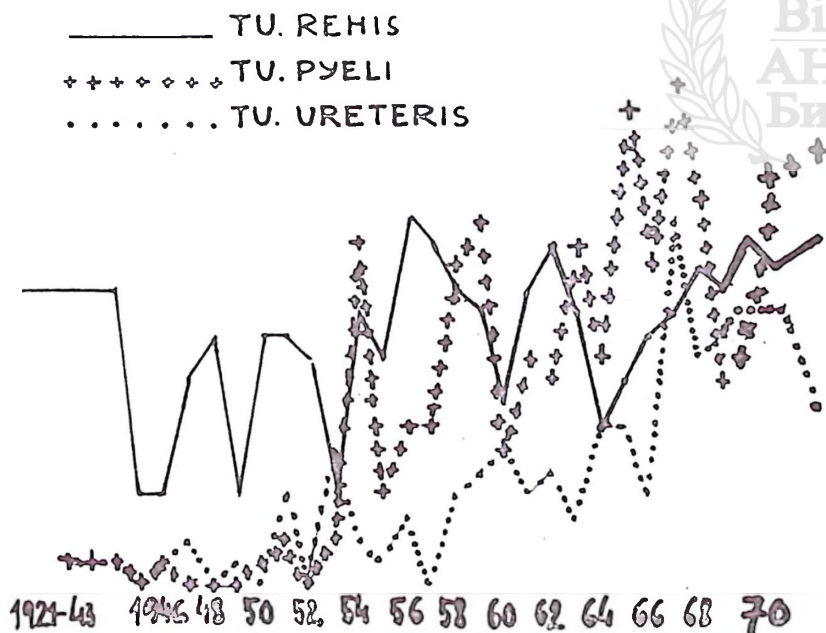


Tabela — dijagram 3.

Vidi se nagli skok 1953/54. i zatim veliki porast tumora pijeluma, koji nadmašuju učestalost tumora bubrega.

DOBA OBOLEVANJA OD TUMORA PIJELUMA I URETERA

Doba obolevanja od tumora pijeluma i uretera uglavnom se podudara sa dobom obolevanja od tumora mokraćne bešike i pada na starost od 50 do 70 godina. Ovo se vidi sa tabele-dijagrama 4.

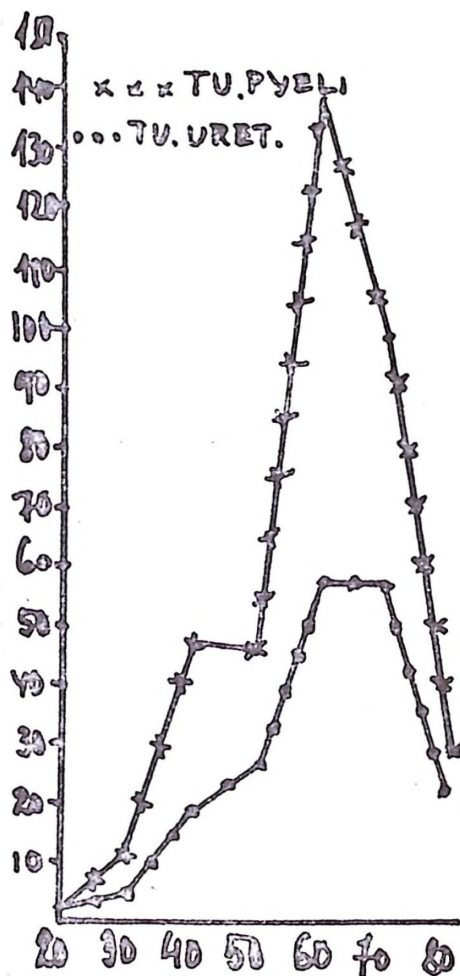


Tabela — dijagram 4.

Iako možda nešto ranije pada najveća frekvencija tumora bešike, ipak je upadljivo da obolevanje od EN pada znatno ranije, to jest, po Daniloviću i sar. (1957), uglavnom na doba od 30. do 50. godine. Otprilike, ako je isti ili sličan, ali uporedno delujući agens za EN i naše tumore, onda je za karcinogenezu potrebno oko desetak godina više nego za pojavu EN.

Ovaj zaključak, temeljen na ovako velikom broju slučajeva, treba da je značajan, treba da ukaže na paralelnost delovanja istog (ili istih) agensa, kao i na razumljivo shvatanje da je za pojavu degenerativnih promena (nefropatije) potrebno znatno kraće vreme nego za pojavu tumora. To bi i odgovaralo našim opštim pojmovima u onkologiji.

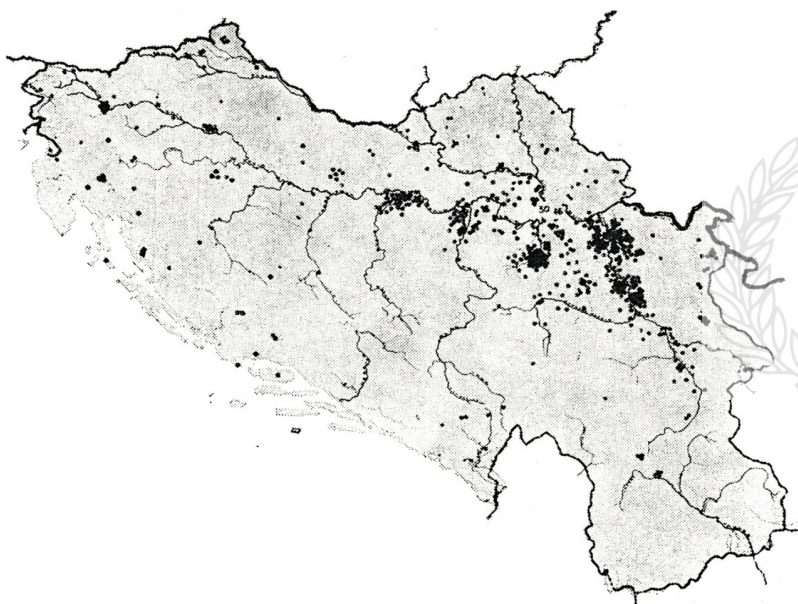
GEOGRAFSKA RASPODELA TUMORA PIJELUMA I URETERA

S obzirom na našu pretpostavku o velikoj učestalosti tumora pijeluma i uretera u regionima EN, bilo je potrebno da učinimo geografsku raspodelu naših bolesnika prema mestu življenja u poslednjim godinama. U tom cilju sproveli smo anketu među svim urolozima i dobili njihove slučajeve posmatrane poslednjih dvadesetak godina. Nedostaju nam samo vrlo mali delovi naše zemlje (nešto iz Zagreba i Sarajeva). Na taj način smo obradili sledeći materijal (do kraja 1970. godine):

- 450 slučajeva tumora pijeluma (220 sa naše Klinike),
- 257 slučajeva tumora uretera (116 sa naše Klinike).

Ukupno 707 slučajeva tumora pijeluma i uretera.

Na karti (karta 1) vidi se taj raspored slučajeva (učinjeno do kraja 1969. za 618 slučajeva).



Karta 1.

Sa ove karte se vidi da je najveća učestalost tumora pijeluma i uretera u okolini naših reka Save (kod Bos. Šamca), Drine (kod Bijeljine), Kolubare (kod Lazarevca), Morave (srednji tok oko Čuprije i nešto niže oko Aleksinca), kao i Južne Morave (okolina sela Brestovca) i, najzad, oko Mlave (okolina Požarevca).

U velikim gradovima (Beograd) takođe postoji veliki broj tumora (46), ali s obzirom na jačinu populacije (preko 1,000.000), ovo nije velika učestalost. Tabela 5. prikazuje učestalost ovih tumora u velikim gradovima.

Tabela 5.

Grad	Populacija	TU PY	+	TU URET.	Indeks
Beograd	1,000.000	30		16 = 46	22.000
Novi Sad	180.000	3		1 = 4	45.000
Niš	100.000	2		1 = 3	33.000
Subotica	80.000	1		1 = 2	40.000
Kragujevac	60.000	0		2 = 2	30.000

Međutim, daleko je veća učestalost u selima gde vlada EN. Na tabeli 6. možemo videti učestalost ovih tumora u nekim od sela gde vlada EN.

Tabela 6.

Selo	Stanovnika	TU PY	+	TU URET.	Indeks
Petka	1.338	6		1 = 7	191
Cvetovac	943	5		1 = 6	157
Šopići	1.927	7		2 = 9	222
Simovići	3.000	6		2 = 8	375
Lozovik	7.064	5		2 = 7	1.000

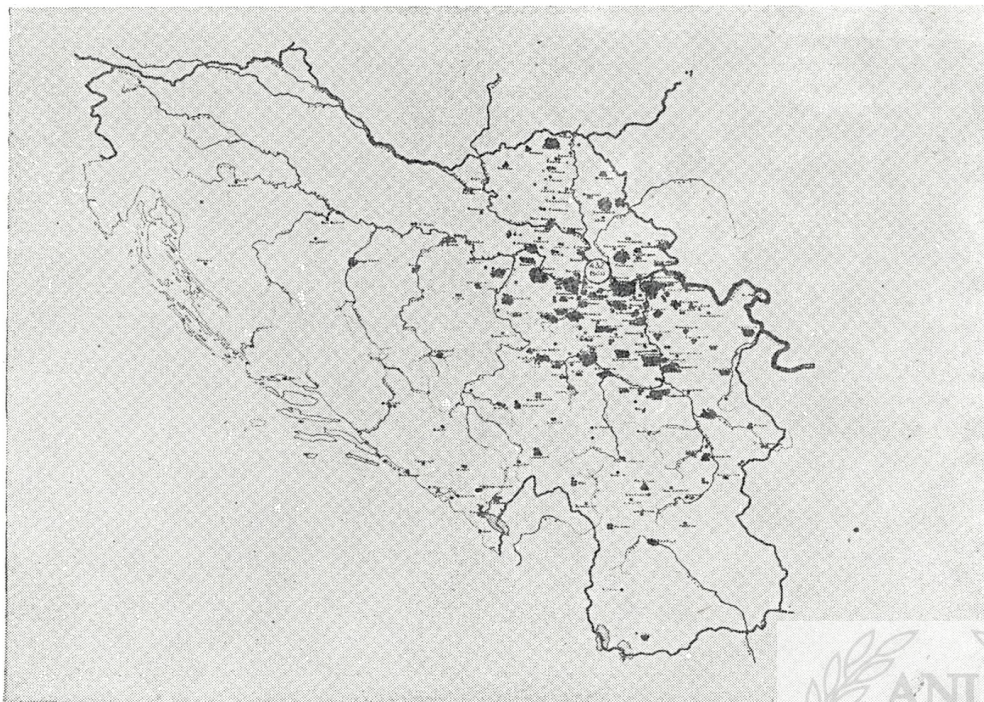
Iz ove tabele se vidi ogromna razlika u učestalosti obolevanja od tumora pijeluma i uretera u selima gde vlada EN prema učestalosti u velikim gradovima. Ta razlika se kreće, približno, oko 200 puta, to jest oko 200 puta ovi su tumori češći u regionima EN.

Ovo je prva studija ovakve vrste u svetu. Postoje zapažanja bugarskih autora (v. L a m b r e w) na autoptičnom materijalu (od umrlih zbog EN) da su tumori urinarnih puteva veoma česti. Skoro (1970) L a m b r e w i sar. objavili su novi rad o velikoj učestalosti (48%) tumora pijeluma, uretera i bešike kod umrlih od endemske nefropatije. Naš materijal, međutim, obuhvata bolesnike posmatrane tokom života i praćene godinama.

UPOREDNA STUDIJA GEOGRAFSKE RASPODELE TUMORA MOKRAĆNE BEŠIKE

Naša prva zapažanja su ukazivala na to da u regionima EN nema nekog naročitog povećanja učestalosti tumora bešike, što nas je i iznenadilo. Naprotiv, prva zapažanja bugarskih autora su bila da i tumori bešike postaju češći u regionima endemske nefropatije. Mislim da je načinjena greška što se sekundarni tumori bešike (oni koji su nastali implantacijom delića tumora pijeluma i uretera) nisu posmatrali kao takvi. Naša zapažanja, naprotiv, ukazuju sasvim jasno da nema nikakve pojave povećane učestalosti tumora mokraćne bešike u regionima EN.

Da bismo to dokazali, mi smo naša 1.302 slučaja tumora mokraćne bešike, posmatrana od 1951. do 1967. na Klinici, locirali prema mestu življenja naših bolesnika i dobili kartu (v. kartu br. 2) koja jasno ukazuje na visoku učestalost ovih tumora samo u velikim gradovima, a nikako u regionima EN.



Karta 2.

Raspored je skladan onome što znamo iz opšte onkologije: veća učestalost u obimnijim populacijama.

Takođe u našoj statistici nekoliko slučajeva karcinoma bešike nađenih kod naših bolesnika gotovo redovno idu uz pojavu tumora pijeluma i uretera.

Činjenica je vrlo važna da karcinogeni agensi u regionima EN ne izazivaju i tumore mokraćne bešike (donji urotelijum). Naprotiv, ono što do sada znamo o hemijskim agensima tumora urotelijuma ukazuje da su tumori bešike daleko češći od tumora pijeluma i uretera. Tako prvobitni nalaz (Rehn, 1895) u karcinomima bešike prouzrokovanim anilinskim bojama kod radnika u fabrikama anilina (uzrok je beta-naftilamin) izrazito ukazuje na tumore bešike, i to posle rada od 10 do 20 godina u tim fabrikama. Pojava tumora u bešici a ne u gornjim kanalima je objašnjena dugotrajnijim delovanje karcinogenog agensa u bešici koja je rezervoar mokraće.

Nemamo objašnjenje za odsustvo tumora u bešici kod naših bolesnika iz regiona EN, jer ako je osnovana pretpostavka o izlučivanju tih agensa kroz bubrege, teško je objasniti njihovo dejstvo samo na gornji urotelijum (pijelum i ureter) a ne i na donji urotelijum (bešika). Možda bih mogao ukazati samo na jedno: ovaj agens je verovatno brzo adsorbovan u epitel gornjih kanala te u bešiku dolazi mnogo manja količina.

Postoji obrada bolesnika od EN učinjena od strane prof. Danilovića i saradnika. Oni su našli na 560 pregledanih u 5 sela EN da njih 150 ima izraženu nefropatiju, a od ovih bilo je njih 55 sa tumorima, od čega velikom većinom su to bili tumori urinarnih organa.

HISTOLOGIJA TUMORA PIJELUMA I URETERA

Naša zapažanja ukazuju:

a) da dominira, daleko iznad drugih statistika, papilarni tip tumora (inače najčešći tip tumora gornjeg urotelijuma);

b) da su naši tumori relativno benigniji. Ovo proističe delom iz same karakteristike ovih tumora (više proliferativnih, više petaljkastih, a izrazito manje infiltrativnih), a delom iz naše ranije dijagnostike ovih tumora.

Na tabeli 7. vidi se srazmera papilarnih i planocelularnih tumora kod nas i u drugim statistikama.

Tabela 7.

Autori	Papilarni	Planocelularni
Riches (1951)	246	69 = 18 %
Swift-Joly (1933)	287	50 = 15 %
Petković (1969)	441	41 = 8,5%

Ovo nije bez značaja. Papilarni tip je tip tumora gde infekcija nema nikakvu ulogu (bar mislimo!), a planocelularni tip je tip gde infekcija i hronični nadražaj imaju ulogu u genezi karcinoma (pojava planocelularnih tumora urotelijuma ako postoji kamen i zapaljenje, a ne papilarnih!). Dodajmo činjenicu da naši tumori idu bez ikakve infekcije u najvećem broju slučajeva. Mokraća ne pokazuje, najčešće, nikakav nalaz. To govori protiv hroničnog inflamatornog procesa kao uzroka u karcinogenezi.

Međutim, osnovni kvaliteti ovih tumora su kao i kod drugih tumora. Oni su solitarni, rede multipni, kao i tumori van regiona EN. Sklonost recidivu i multipnosti nije ništa češće u regionima EN nego kod tumora iz drugih regiona. Ovo je takođe u skladu sa opštim zakonima onkologije: jednom razvijen tumor iz bilo kojih uzroka dalje se razvija i ponaša na isti način kao i drugi njemu sličan proistekao iz drugih uzroka.

OBOSTRANOST TUMORA

Naša serija pokazuje upadljivo visok procenat obostranih tumora. Deming (1953) nalazi ih samo u 2%, a Scott i MacDonald (1970) na 775 tumora uretera nalaze samo 8 bilateralnih ili u 1%. Abeshause (1956) nalazi ih samo u 0,9% (4:454). U našoj statistici bilateralni tumori pijeluma i uretera se nalaze u 10% slučajeva (30:310) u seriji posmatranoj do 1969. Međutim, ista serija posmatrana do kraja 1971. pokazuje već prisutnih 35 tumora, a ne 30. Ovo ukazuje na činjenicu da se karcinogeneza kod naših bolesnika nastavlja i da je vrlo verovatno da će bilateralnih tumora biti još više ukoliko posmatramo te slučajeve i dalje.

RASPORED POLA KOD NAŠIH TUMORA

U svim statistikama na svetu postoji konstatacija da su tumori pijeluma, uretera i bešike češći bar 2 do 3 puta kod muških nego kod žena. Međutim, naši slučajevi tumora pijeluma i uretera su podjednako raspoređeni na oba pola. Tabela 8. pokazuje taj raspored.

Tabela 8.

Autori	TU PYELI		TU URETERIS	
	M.	Ž.	M.	Ž.
Riches (1951)	4	: 1		
Swift Joly (1933)	2,3	: 1		
Cl. Deming (1953)	3	: 1		
Dufour (1967)	3	: 1		
Bloom (1970)			3	: 1
Hawtrey (1971)			5,5	: 1
Petković (kolektivna st., 951)			2	: 1
Petković (1960	1	: 1	0,9	: 1
(Urološka klinika	(105	:102)	(50	: 55)
druga odeljenja)	(82	: 87)	(53	: 40)

Ova razlika utvrđena na ovako velikom broju slučajeva mora imati realnih osnova i ne može biti nikakva slučajnost. Po našem mišljenju, ovo se ima povezati sa činjenicom da od EN oblevaju nešto češće žene nego muškarci (duže bavljenje žena u kući, gde su uzroci nefropatije?). Ovo takođe povezuje genezu tumora sa genezom EN.

POJAVA RENALNE INSUFICIJENCIJE KOD NAŠIH TUMORA

Renalna insuficijencija kod tumora pijeluma i uretera je bila zapažena kod nas još pre petnaestak godina, ubrzo posle primetnog rasta ovih tumora (1953/54). Kod drugih autora ona uopšte nije notirana (sem Bloom i sar., 1970). Tako je ne pominje Swift-Joly (1933) ni na 377 slučajeva tumora pijeluma skupljenih do tada iz svetske literature. Ne pominju je ni mnogi autori bilo u kolektivnim bilo u ličnim statistikama. Tek 1970. Bloom i sar. samo kažu da je u 42% njihovih slučajeva tumora uretera bila povećana urea u krvi. Kod nas se renalna insuficijencija nalazi u 154 od naših 336 slučajeva, ili u 43%. Raspored prema vrsti tumora i prema tome da li su slučajevi iz regiona EN ili van njih vidi se sa tabele 9.

Tabela 9.

Tumori	Svega	Sa R. In. +	Iz regiona EN	Van regiona EN
Pijeluma	220	98 (45%)	54:98=53%	44:121=36%
Uretera	116	56 (48%)	27:43=63%	29: 73=40%

Ova tabela nam pokazuje, prvo, visok procenat renalne insuficijencije koja prati ove tumore uopšte, bilo u vreme kada su dijagnostikovani bilo kasnije, bilo pre ili bilo posle operacije. Drugo, vidljiva je izrazito češća pojava renalne insuficijencije kod tumora koji vode poreklo iz regiona EN.

Međutim, još značajnija je činjenica da renalne insuficijencije ima i kod slučajeva koji ne vode poreklo iz regiona EN. To je za nas jedna od najbitnijih činjenica.

Zbog ovoga treba da ukažemo:

Prvo, na povezanost ovih tumora sa EN i prateću insuficijenciju bubrega, što ukazuje na paralelno razviće procesa EN na bubregu, uz razviće procesa tumora na izvodnim kanalima.

Drugo, ova renalna insuficijencija ima klinički tok apsolutno sličan razviću EN (laganost, bez hipertenzije, sa oskudnim nalazom u mokraći, sa uremijom i mirnom terminalnom fazom).

Treće, treba da ukažemo na činjenicu da, s obzirom na relativno visoku učestalost renalne insuficijencije i kod tumora iz drugih regiona, treba misliti na slične agense karcinogeneze i u drugim regionima naše zemlje.

Sadašnja naša istraživanja u smislu objašnjenja ove renalne insuficijencije se kreću ka histološkom i elektronsko-mikroskopskom istraživanju promena na bubrežnom parenhimu gde postoji već tumor pijeluma ili uretera. Prva istraživanja se vrše sa prof. I š v a n e s k i m kod nas, a druga sa prof. D a m m i n o m u Bostonu (škola Harvard).

BUBREŽNI PARENHIM KOD TUMORA PIJELUMA I URETERA

Na 26 slučajeva histološke analize bubrežnog parenhima gde je izvršena operacija zbog tumora pijeluma ili uretera prof. Išvaneski je našao sledeće promene — podeljene u 3 grupe:

a) Rane lezija (10 slučajeva): bubrežne tubula kontorta, pojava grudvica u citoplazmi, raspad pojedinih ćelija, edem kanalića, belančevinasti talog u kanalićima i Bowmannovom prostoru, i eozinofilno zadebljanje bazalne membrane.

b) Lezije slične onim kod EN (6 slučajeva): proliferacije veziva u intersticijumu sa slabom infiltracijom; jača izraženost u delu ispod kapsule; atrofični tubuli u umnoženom vezivu; hijalini sadržaj u preostalim tubulima; limfocitarna infiltracija intersticijuma. Pored toga (u 2 slučaja) zapažena je neobična fibromiksomatozna (neoplastična?) proliferacija.

c) Lezije ako kod hroničnog intersticijskog nefritisa (10 slučajeva): lezije kao i ranije opisane za jr. intersticijski nefrit; proliferacija veziva i jača difuzna infiltracija limfocita; grupacija limfocita u ognjišta; nekad postoje folikuli sa germinativnim centrom; glomeruli delom neoštećeni, delom hijalinizirani; Bowmannova kapsula fibrozno zadebljana; neki tubuli atrofični ili nedostaju; belančevinasti sadržaj kanalića nalik na ti-reoindno tkivo, a nešto jače izražen u pojasu ispod kapsule.

Napomena: ove su lezije prikazane na Simpozijumu Srpske akademije nauka (o endemskoj nefropatiji) novembra 1970.

Iako ova istraživanja nisu još dovršena jer nam je potreban veći broj slučajeva i striktna podela na one iz regiona EN i na one koji nisu živeli u regionima EN, pa tek onda da izvučemo zaključke, ipak je jasno da postojanje ovih tumora (na pijelumu i ureteru) biva praćeno izvesnim procesima u parenhimu koji objašnjavaju prateću renalnu insuficijenciju, a s druge strane ukazuju i na koincidenciju (i korelaciju) sa EN.

RAZMIŠLJANJA, PRETPOSTAVKE I SHVATANJA

Tumori pijeluma i uretera su postali svuda u svetu izrazito češći posle II svetskog rata, nego što su bili ranije. Ovo upoređeno sa porastom tumora uopšte u svetu predstavlja opštu pojavu. No nama izgleda da su ovi tumori postali češći i iznad toga što se moglo očekivati.

Porast ovih tumora apsolutno se ne može objašnjavati nekim boljim dijagnozama jer su dijagnostičke metode za ove tumore (urografija od 1927, a r. pijelografija još od početka ovog veka) iste sada kao i pre pedesetak godina.

Realan porast, a svakako i porast iznad očekivanja, treba da nas nagoni na razmišljanje ne pojavljuju li se stalno novi i razni karcinogeni agensi koje mi unosimo u svoj organizam i koji se (pored drugih postojećih) izlučuju kroz urinarni sistem i deluju na gornji urotelium.

Ono što je najvažnije u ovim zapažanjima jeste, pre svega, ogromna učestalost ovih tumora u regionima gde vlada EN. Ne upuštajući se u same uzroke EN, ipak mislimo da možemo reći da su ova dva oboljenja, EN i tumori gornjeg urotelijuma, u uzročnoj vezi i izazvani najverovatnije istim agensom. To je izuzetan primer u prirodi gde isti agens (ili agensi) izazivaju degenerativno oboljenje (EN) na jednom organu, a u isto vreme i tumore na izvodnim kanalima. Ovome treba tražiti objašnjenje u izvesnoj osobitosti samog agensa. Ono što postaje čudno to je da se neoplastični proces ne javlja na istom organu (bubregu) gde i degenerativno oboljenje.

I pored istovetnosti agensa, kao što pretpostavljamo, ostaje raznolikost u genezi oboljenja. Jedno je degenerativno, a drugo neoplastično. Raznolikost je i u dužini vremena do pojave oboljenja. Dok se EN javlja posle desetak godina, pa i pre toga u obliku albuminurije i sličnih pojava, dotle se neoplastično oboljenje javlja posle 10 pa i 20 godina, a nekad i posle toga.

Ova dva oboljenja, EN i tumori urotelijuma, nisu samo koincidencija dva oboljenja nego su i u korelativnoj vezi, najpre po uzroku, jer mi mislimo na iste uzroke u regionima EN, a zatim po razviću, jer ovi procesi bitno utiču jedan na drugi u pogledu sudbine bolesnika. U našoj seriji je broj umrlih od renalne insuficijencije (27) skoro isti sa brojem umrlih od metastaza (28) kod tumora pijeluma, a kod tumora uretera mnogo više bolesnika gubimo usled progresije renalne insuficijencije nego što gubimo usled metastaza.

IZVEDENI ZAKLJUČCI U POGLEDU TERAPIJE

Česta i progresivna renalna insuficijencija i značajan procenat obostranosti oboljenja uticali su bitno na naš stav u terapiji tumora pijeluma i uretera. Dugo održavana doktrina o potrebi totalne nefroureterektomije u ovim slučajevima se više ne može održati jer nije samo u pitanju strah od recidiva koji bi bio odlučujući faktor pri indikacijama nego je tu i renalna insuficijencija i bilateralnost, koji zahtevaju borbu za održanje bubrega kvantiteta.

Zbog toga smo mi već davno izmenili naš stav i totalnoj nefroureterektomiji ili prostor nafrektomiji podvrgavamo samo slučajeve gde je destrukcija bubrega odnapredovala (retko) ili gde je tumor pijeluma, a rede uretera, infiltrativnog tipa (još rede). Drugim rečima, bubreg vadimo tamo gde ga operativno ne možemo da spasemo.

Mi smo vrlo rano pristupili konzervaciji bubrega kod ovih tumora, ubrzo posle prve konzervacije kod tumora pijeluma (Ferris i Daut, 1943) i kod tumora uretera (Vest, 1945), i već smo 1957. objavili naše prve slučajeve.

Tumori pijeluma. — Na tabeli 10. vidi se pregled primenjenih metoda u lečenju serije od 205 tumora pijeluma (završeno decembra 1969).

Tabela 10.

Metoda	Svega	- Umrlih	Živih
Tot. nefroureterektomija	61	36	25 (41%)
Nefrektomija	116	73	43 (38%)
Konzervativne operac.	22	2	20 (90%)
Neoperisani ili palijativno	6	6	—
Svega:	205	117	88

Najbolji rezultat su nam dale konzervirajuće operacije, ali je to mnogo manje dobar rezultat nego što izgleda na tabeli 10. jer su ti slučajevi operisani tek u toku poslednjih 7 godina (većinom) i to su ipak lakši slučajevi (manji i benigniji tumori).

Iz radiografija pojedinih slučajeva gde smo operacijom sačuvali bubreg možete videti dosta dobre uspehe, ali i preciznost u dijagnostici, jer smo operisali i slučajeve tačno locirane gde tumor nije prelazio pola santimetra u prečniku. Znatno broj ovih bolesnika živi samo sa jednim bubregom, i taj je operisan. Renalna insuficijencija napreduje ali sporo, i oni žive i dalje iako sa povećanom ureom u krvi.

Tumori uretera. — Na seriji od 100 slučajeva (posmatranih do sredine 1970. godine) primenjene su metode lečenja koje se vide na tabeli 11.

Tabela 11.

Metoda	Svega	Umrlih	Živih
Nefrektomija	25	10	14 (56%)
Nefroureterektomija tot.	26	9	17 (65%)
Konzervativno op. (uretera !)	44 (40 bol.)	18	26 (59%)
Neoperisani (palijativno)	9	—	—

I ovde imamo očigledno dobar uspeh sa konzervirajućim operacijama, što pripisujemo i dobrim indikacijama, ali i rel. lakšim slučajevima i naročito ranim i dobrim dijagnozama.

I kod tumora pijeluma i kod tumora uretera mnogo se promenilo i u pogledu lečenja. Čuvanje bubrega je bitna težnja. Moramo misliti na dugotrajnost evolucije, a ne na kratko posmatrani postoperativni uspeh.

PERSPEKTIVE

I eto, nalazimo se pred čudnom zagonetkom u našoj medicini. Jedno degenerativno oboljenje je vrlo često praćeno jednim neoplastičnim oboljenjem. Čak izgleda da je i agens isti, samo je degeneracija na parenhimnom organu a neoplazija na izvodnim kanalima.

Verovatno jedinstven primer.

No, daje nam se mogućnost osobitog istraživanja. U pogledu istraživanja o karcinogenezi ovo je jedinstvena prilika. Na našu žalost to se zbiva u našoj sredini, u našoj zemlji. No ako je već to žalosno, onda pokušajmo da uđemo u dubinu stvari i proniknemo genezu ove pojave, jer nećemo imati, verovatno, prilike za drugo.

I EN i prateće neoplazme zasada ne izgleda da umanjuju svoju učestalost. No to ne mora da ide u beskonačnost. Požurimo se sa našim istra-

živanjima jer, po priodi stvari, sve to može najednom da se umanji, najednom i da iščezne, bar fenomen ovako jake pojave neoplazme u regionima EN, a onda će biti ne dockan nego i nemoguće za ikakva istraživanja.

SAVA PETKOVIĆ*

LES TUMEURS DU BASSINET ET DE L'URETERE DANS LES REGIONS DE NEPHROPATHIE ENDEMIQUE

RESUME

Les tumeurs du bassin et de l'uretère sont devenues, dans tout le monde, et spécialement dans notre pays, de beaucoup plus fréquentes qu'autrefois. Dans notre pays cela prend un caractère d'endémie car ces tumeurs se voient de plus en plus fréquemment dans les régions où sévit la néphropathie endémique.

Ces tumeurs sont revues et analysées au cours de 20 ans dernières de façon que de seule Clinique Urologique 336 cas ont été rapportés et en plus presque tous les cas observés dans les autres centres d'urologie en Yougoslavie (807 cas en total). Tous les malades sont inscrits, d'après la place où ils vivent et on a obtenu une carte qui montre la distribution géographique de ces tumeurs. Cela donne une étrange conclusion: la fréquence de ces tumeurs est 150 à 200 fois plus haute dans les régions de néphropathie endémique que dans les grandes populations. Même il y a des familles où 2 ou 3 membres sont malades du cancer. Cette fréquence est remarquée aussi en Bulgarie. Mais chose étrange: pas de fréquence accrue du cancer vésical dans ces régions.

Ces tumeurs se comportent comme les tumeurs des autres régions. Mais il y a une certaine bénignité (malignité relative) de ces tumeurs. La bilatéralité est très haute: 10%, par rapport aux autres statistiques (environ 1%). Dans notre statistique les femmes sont atteintes ainsi que les hommes, par différence des autres statistiques où les femmes sont 3—4 fois moins atteintes. L'insuffisance rénale, presque non signalée des autres, se voit ici dans un pourcentage très haute, 45%, un peu plus fréquemment dans les cas provenant des régions de néphropathie endémique. Cette insuffisance devient un problème car beaucoup de malades meurent de l'insuffisance rénale et non du cancer. Puis la néphrectomie devient une opération de certain danger et il fallait introduire les opérations qui conservent le rein ce qu'on rapporte ici dans un bon nombre ($22 + 44 = 66$ pour ces tumeurs).

Cette fréquence, accrue dans tout le monde, est attribuée aux causes exogènes du cancer. Mais ces causes semblent extrêmement fréquentes dans les régions de néphropathie endémique et de ce fait cela représente une possibilité spéciale pour les études d'étiologie du cancer. Nous avons ici, un agent (ou agents) qui provoque une maladie dégénérative (N. E.) et une maladie du cancer à la fois. Les études doivent être poursuivies car cela offre une occasion exceptionnelle.

* Clinique Urologique à la Faculté de Médecine, Belgrade.

LITERATURA

1. B. S. Abeshause: Primary benign and malignant tumors of the ureter. *Amer. J. Surg.* 91, 230—237, 1956.
2. J. Albarran, M. Imbert: Les tumeurs du rein. ed. Masson, Paris 1903.
3. A. D. Beck, J. E. Heslin, W. A. Garlick: Primary tumours of the ureter. *J. Urol. (Baltimore)* 102, 683—688, 1969.
4. E. T. Bell: The diseases of the kidney, ed. H. Kimpton, London 1946.
5. N. A. Bloom, R. A. Vidane, B. Lyton: Primary carcinoma of the ureter. *J. Urol. (Baltimore)* 103, 590—598, 1970.
6. J. R. Caulc: Tumours of the renal pelvis and ureter. *Ann. of Surgery* 106, 68—84, 1937.
7. V. Danilović i sar.: *Brit. Med. J.* 1, 27, 1957.
8. V. Danilović, M. Đurišić, M. Mokranjac, B. Stojimirović, J. Živojinović, P. Stojaković: Les maladies familiales des reins dans le village Šopić provoquées par l'intoxication chronique du plomb, *Presse méd.* 90, 2039, 1957, *Srpski arhiv* 10, 1115, 1957.
9. V. Danilović: usmeno saopštenje 1971.
10. C. L. Deming: Renal neoplasmas: an enigma and a challenge, *J. Urol. (Baltimore)* 69, 1—9, 1953.
11. B. Dufour: A propos de 56 observations de tumeurs pyéluques, Thèse de Paris 1967, ed. Dupytren-copy.
12. D. O. Ferris, R. V. Daut: Epitheliome of the pelvis of a solitary kidney treated by electrocoagulation, *J. Urol. (Baltimore)* 59, 577—579, 1948.
13. Ch. E. Hawtrey: Fiftu two cases of primary ureteral carcinoma. *J. Urol. (Baltimore)* 105, 188—193, 1971.
14. S. Lambrew, N. Atanasov, S. Petrynska: Sur la néphropathy endémique, *J. d'Urol. et de Nephrologie (Paris)* 76, 231—250, 1970.
15. H. Mortensen, L. Murphy: Primary epithelial tumours of the ureter, *Brit. J. Urol. (London)*, 22, 103—115, 1950.
16. Mc. Intyre, L. N. Pyrah, F. P. Raper: Primary ureteral neoplasms, *Brit. J. Urol. (London)*, 37, 160—191, 1965.
17. S. Petković: Die primäre Karzinome des Ureters, *Bruns Beitr. z. Klin. Chir.* 184, 27—40, 1952.
18. S. Petković: Ureterocistostomia, *Minerva Urologica (Torino)* 6, 155—159, 1954.
19. S. Petković, M. Mutavdžić: Il cancro endemico delle vie urinarie, in Jugoslavia, *Atti. Soc. Italiana di Urol.* 1965, 398—401.
20. S. Petković, M. Tomić, M. Mutavdžić: Quelques considérations sur l'étiologie et la clinique du cancer du bassinet. *J. d'Urol. et Nephrologie (Paris)*, 72, 429—444, 1966.
21. S. Petković, M. Mutavdžić, V. Petronić, V. Marković: Geographical distribution of cancer of the urothelium in Jugoslavia, *Urologia (Treviso)* 26, 425—433, 1968.
22. S. Petković, M. Mutavdžić, V. Marković: Les tumeurs du bassinet et de l'uretère, recherches cliniques et étiologiques, *J. d'Urol. et Neph. (Paris)*, 77, 429—439, 1971.
23. S. Petković: Endemska nefropatija i tumori gornjeg urotelijuma. Simpozijum o endemskoj nefropatiji, održan 19—20. nov. 1970. u Srpskoj akademiji nauka i umetnosti (u štampi).
24. S. Petković i M. Išvaneski: Histološke promene na bubregu kod tumora pijeluma i uretera. Isti Simpozijum 1970. (u štampi).
25. S. Petković: Conservation of the kidney in operations for the pelvis tumours. *Brit. J. Urol. (London)*, u štampi, 1972.
26. S. Petković: A plea for conserving operation of ureteral tumours, *J. Urol. (Baltimore)*, u štampi, februar 1972.

27. A. Puhlev i sar.: Simpozijum Nephropathie endémique en Eulgarie, izd. Midicina i fiskultura, Sofija. (V. takode: S. Lamprew, N. Atanasov, I. Viktorow, S. Petrynska-Winkowska: La conférence int. d'Urologic, Budapest 1964, izd. Akademia Kliado.)
28. A. Puigvert: Usmeno saopštenje, Barcelona 1970.
29. E. Richers: Tumours of the kindey and ureter, ed. E. Livingston, London-Edinburgh, 1964.
30. J. Swift-Joly: Tumours of the renal pelvis and ureter, V Congres Intern. Soc. of Urology, London 1933, p. 211.
31. W. W. Scott: A rewiew of primary carcinoma of the ureter with report of a case. J. Urol. (Baltimore), 50, 45, 1944.
32. S. A. Vest: Conservative surgery in certain beningn tumouirs of the ureter, J. Urol. (Baltimore) 53, 97— , 1945.

