

Üst üriner sistem kanserlerinde belirteçler

Markers in upper urinary tract tumors

Dr. Çağ Çal

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Üst üriner sistem kanserleri ürotelyumdan kaynaklanan malign tümörler olup böbrek kanserlerinin yaklaşık %10 kadarını oluştururlar. Bu tümörler için başlangıçta tanımlanan prognostik belirleyiciler hastalığın evresi ve kanserli dokunun derecelendirmesi ile sınırlıydı. Fakat derecelendirmenin kişiler arasındaki farklı olması güvenilirliğini olumsuz etkilemektedir. Yeni prognostik belirleyicilerin tanımlanması hastalığın gidişine özel öngörünün yanı sıra tedavisiz izlem uygulamalarının geliştirilmesine ve adjuvant tedaviden yarar görecektir alt grupların belirlenmesine olanak tanımaktadır.

Anahtar kelimeler: üst üriner sistem, tümör, belirleyici, prognoz

İletişim (✉): cag.cal@ege.edu.tr

Üst üriner sistem kanserleri (ÜÜSK) nadir görülürler ve ürotelyumdan kaynaklanan tümörlerin yaklaşık %5-10 kadarını oluştururlar (1,2,3,4). Batılı ülkelerde üst ürotelyal sistemden köken alan yeni tümör saptanma sıklığı 2/100.000 düzeyindedir. Üretere göre tümörün kalisiyel sistemde yerleşmesi 2 kat daha fazladır (5). ÜÜSK olgularında %8-13 oranında mesane kanseri görülmektedir. Ayrıca bu olgularda mesanede ürotelyal kanser gelişme oranı %30-51 arasında değişirken (6,7) diğer böbrekte saptanma sıklığı %2-6 düzeyindedir (8,9).

ÜÜSK'leri genelde mesane kanserlerinden daha olumsuz gidiş gösterirler ve tanı sırasında %60 olguda invazif tümör görülür (2,4,10). Özellikle 70-80 yaş grubunda daha sık görülmesinin yanı sıra erkeklerde kadınlardan yaklaşık 3 kat fazla saptanır.

ÜÜSK olgularında en sık görülen yakınma %70-80 oranı ile makroskopik hematuridir. Buna karşın, lomber bölgede ağrı (%20-40) ve kit (%10-20) diğer bulgulardır (2,11).

Bugün için radyolojik yöntemlerle ÜÜSK tanısında bilgisayarlı tomografi tekniğinin kullanıldığı ürografi (BT-Ürografi) altın standarttır (12,13,14,15). BT-ürografi ile etkin tanı konulabilmesi için opak madde verilmeden önce ve sonra görüntülerin alınmasının yanı sıra ilacın atımı sırasında elde edilecek görüntülerin de büyük önemi bulunmaktadır. BT-ürografi ile değerlendirilemeyen olgularda Manyetik Rezonans Görüntüleme Ürografi (MR-Ürografi) kullanılır (16).

ÜÜSK tanısında fleksibl üreteroskop ile yapılacak değerlendirmenin yeri büyük önem taşımaktadır (17,18). Özellikle tek böbrekli hastalarda tümör dokusunda biyopsi ve sitolojik değerlendirme için örnek

ABSTRACT

Upper urinary tract carcinoma is an urothelial malignancy and for 10% of all renal cancers. The prognostic factors for these tumors were initially limited with stage and tumour grade. Assessment of tumour grade, however, may show considerable variation due to inter-observer variability. Therefore, the discovery of new prognostic markers represents an important step for the evaluation of affected patients, not only to predict disease evolution and thus aiding surveillance strategies, but also to identify subgroups that might benefit from adjuvant cancer therapy.

Key words: upper urinary system, tumor, marker, prognostic

alınabilmesi sadece tanısız değil tedavi konusunda da yol gösterici bilgilerin elde edilmesini sağlar.

ÜÜSK' de prognoz

ÜÜSK'lerinde prognozu öngörmeye histopatolojik belirleyicilerin yanı sıra diğer belirteçler de kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda elde edilen güncel bilgilere göre cinsiyet (19,20,21) ve tümör yerleşim yeri (7,22,23) ÜÜSK olgularında prognozu öngörmeye belirleyici değildir.

Kas dokusu invazyonu

Tümör hücrelerinin kas dokusunu tutmaları ÜÜSK seyrinde olumsuz bir göstergedir. Patolojik olarak pT2-3 tanısı konulan olgularda 5 yıllık yaşam %50 oranının altında iken pT4 hastalarda <%10 düzeyine gerilemektedir (24,25).

Yaş

İleri yaş ÜÜSK tanısı alan kişilerde kansere özel sağ kalım olasılığını azalttığı için tek başına prognozu belirleyebilen bir göstergedir (26). Bununla beraber, ileri yaştaki çoğu hasta tek başına radikal nefroürektomi ameliyatı ile tam tedavi olabilmektedir.

Lenfovasküler invazyon

Tümör yerleşimi ÜÜSK olgularında %20 oranında görülen lenfovasküler invazyon yaşam süresini belirleyen bağımsız bir belirleyicidir

(27,28). Lenfovasküler invazyon sadece lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda diğer bulgulara ek olarak prognoz belirleyici olarak yararlıdır (27).

Diğer histolojik özellikler

Tümörde nekrozun %10 oranından fazla olması (29,30), tümörün geniş tabanlı olması (31,32) ve eşlik eden karsinoma in situ (33,34) olumsuz prognoz belirleyicileridir.

Moleküler prognoz belirleyiciler

Snail

Epitel hücrelerinin mezenkimal hücrelere dönüşümü (EMT) embriyonik yaşamda gözlenen bir özelliktir. Bu değişimin bir sonucu olarak epitel hücreleri tipik yapılarını yiterek migrasyon ve invazyon özelliği gösteren mezenkimal hücrelerine dönüşürler. EMT sürecinin kanser gelişmesi ve progresyonda çok önemli olduğuna ilişkin veriler bulunmaktadır (35,36).

Snail çinko-ışaretli transkripsiyon faktörleri süper ailesinde yer alan bir transkripsiyon faktörüdür (37). Yeni elde edilen bilgilere göre snail EMT sürecinde etkin bir role sahiptir (35). Snail' in etkisi ile embriyoda mezoderm, nöroektoderm ve diğer organların gelişmesi düzenlenir (38). Snail' in EMT üzerindeki bu etkin rolü kanserde progresyon ve metastazla neden olabilir (39).

ÜÜSK tanılı 150 olgunun doku örneklerinde Snail ekspresyonuna bakıldığında ileri evre, yüksek tümör derecesi ve tümör dokusunda lenfovasküler invazyon varlığı ile ilişki bulunduğu görüldü (40). Ayrıca bulgular çoklu değişken analizi ile irdelendiğinde Snail ekspresyonunun nüksüz yaşam ve kansere özgü sağ kalımı öngörmede anlamlı ve bağımsız bir prognoz belirleyici olduğu saptandı.

Kaynaklar

1. Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. J Urol 2000; 164: 1523-5.
2. Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, et al. Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. Urology 1998; 52: 594-601.
3. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. Cancer 2009; 115: 1224-33.
4. Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G, Reuter VE. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. Am J Surg Pathol 2004; 28: 1545-52.

Bu bulgular, ÜÜSK olgularının prognozunu öngörmede etkin bir belirleyicinin yanı sıra bu hastalarda hedefe yönelik tedavi uygulamaları için de umut olabilir.

Parvin-β

Hücre migrasyonu, proliferasyon, gen ekspresyonu ve hücrenin yaşamının devamlılığı gibi biyolojik süreçlerde hücre ekstraselüler matriksi (ECM) yaşamsal önem taşımaktadır (41,42.) Hücrenin ECM'ye tutunması integrin-bağlı kinaz (ILK), talin, PINCH, paksi- lin, α-parvin (ParvA), b-parvin (ParvB) ve fokal adezyon kinaz gibi proteinlerle sağlanır. PINCH - ILK - parvinlerden oluşan kompleks hücrenin ECM'ye tutunmasını sağlar (43).

ParvB kromozom 22q13.31 de kodlanır (Korenbaum et al, 2001) ve meme, kolorektal kanserlerde silinen bu alanın tümör baskılayıcı gen kopyaladığı kabul edilir (45). Yapılan ön çalışmalarda üroteliyal kanserlerde ParvB düzeyinin azaldığı saptanmıştır.

Hastaların doku örnekleri incelendiğinde normal üroteliyumda yoğun ParvB boyanması olmasına karşın ileri evre ÜÜSK olgularında boyanmanın belirgin gerilediği saptandı (46). Ayrıca ParvB'nin bu hastalarda hastalığa özel sağ kalımı belirlemede bağımsız bir prognostik faktör olduğu görüldü. Araştırmacıların yaptığı hücre kültürü çalışmalarında da ParvB ekspresyonundaki artışın hücre çoğalmasını azalttığı ve aksi durumlarda ise hücrenin migrasyon yeteneğinin fazlaştığı belirlendi (46).

Hipoksi uyarılabilir faktör-1α (Hypoxia-Inducible Factor-1a = HIF-1a)

Vücutumuzda oksijen homeostazında önemli rol oynayan faktörlerden birisi HIF-1 olarak bilinir. HIF-1α ve HIF-1β olarak heterodimer yapıdadır (47,48). Birçok tümör

olgusunda karsinogenez ve progresyon süreçlerinde HIF-1 düzeyi artmaktadır.

ÜÜSK tanısı ile opere edilen 127 üroteliyal tümör olgusu örneklerinde HIF-1 ekspresyonunun yanı sıra p53 onkoproteini ekspresyonunun yanı sıra p53 onkoproteini ekspresyonu ile ilgisi, proliferasyon yapan hücre nükleer antijeni (Proliferating Cell Nuclear Antigen=PCNA) immunreaktivitesi, mikrodamar yoğunluğu, klinik göstergeler ve bunların yaşam süresi ile ilişkisi araştırıldığı çalışmada %55.1 oranında tümör hücresi nükleuslarında HIF-1a proteini ekspresyonu saptandı (49). HIF-1a ekspresyonundaki artış, tümör hücresi derecesi, büyüme karakteri, p53 onkoproteini ekspresyonu ve PCNA indeksi ile uyumlu olmasına karşın evre ile ilinti gösterilemedi. Ayrıca HIF-1a ekspresyonu ile hastalıklı yaşam süresi arasında tekli ve çoklu değişken analizlerinde anlamlı ilişki belirlendi.

Sonuç

Teknolojinin gelişmesiyle birlikte hücre biyolojisinde çok büyük bir bilgi birikimi oldu. Uzun yıllar ÜÜSK için tanımlanan prognostik faktörler tümörün morfolojik ve histolojik özellikleri ile sınırlı kalırken bugün ameliyat öncesi hastanın serumundan yapılacak ölçümlerle (50) çok daha çabuk öngörülebilir.

Gelişmeler hekimleri sadece hastalarının prognozunu öngörmede erken bilgilendirme ile mutlu etme noktasında kalmıyor. Yine teknolojik gelişmelerin ardından hücre düzeyinde hedefe yönelik moleküler tedavilerin kapsamlı ve etkin kullanımı ÜÜSK' i olguları için büyük ümitler getiriyor. Hastalığın pT1 evresinden sonra etkin ve kalıcı tedavi seçeneğinin olmaması hasta ve hekimler için çok önemli bir sorundu. Teknolojik gelişmeler invazif ÜÜSK olgularında adjuvant uygulanabilecek çok daha etkin hedefe tedavilere doğru bizleri taşıyor

5. Morgan Roupert, Richard Zigeuner, Juan Palou, Andreas Boehle, Eero Kaasinen, Richard Sylvester, Marko Babjuk, Willem Oosterlinck. European Guidelines for the Diagnosis and Management of Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinomas: 2011 Update. Eur Urol 2011; 59: 584-594
6. Azemar MD, Comperat E, Richard F, Cussenot O, Roupert M. Bladder recurrence after surgery for upper urinary tract urothelial cell carcinoma: frequency, risk factors, and surveillance. Urol Oncol. In press. doi:10.1016/j.urolonc.2009.06.003.
7. Raman JD, Ng CK, Scherr DS, et al. Impact of tumor location on prognosis for patients with upper tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy. Eur Urol 2010; 57: 1072-9.
8. Li W-M, Shen J-T, Li C-C, et al. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. Eur Urol 2010;57:963-9.
9. Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, 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;16:187-91.
10. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol 2008; 54: 303-14.

11. Oosterlinck W, Solsona E, van der Meijden APM, et al. EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Eur Urol* 2004; 46:147–54.
12. Dillman JR, Caoili EM, Cohan RH, et al. Detection of upper tract urothelial neoplasms: sensitivity of axial, coronal reformatted, and curved-planar reformatted image-types utilizing 16-row multi-detector CT urography. *Abdom Imaging* 2008; 33:707–16.
13. Van Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG, et al. CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol* 2008;18:4–17.
14. Wang LJ, Wong YC, Chuang CK, Huang CC, Pang ST. Diagnostic accuracy of transitional cell carcinoma on multidetector computerized tomography urography in patients with gross hematuria. *J Urol* 2009;181:524–31.
15. Wang LJ, Wong YC, Huang CC, et al. Multidetector computerized tomography urography is more accurate than excretory urography for diagnosing transitional cell carcinoma of the upper urinary tract in adults with hematuria. *J Urol* 2010;183:48–55.
16. Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol* 2010; 183: 1330–65.
17. Lee KS, Zeikus E, DeWolf WC, Rofsky NM, Pedrosa I. MR urography versus retrograde pyelography/ureteroscopy for the exclusion of upper urinary tract malignancy. *Clin Radiol* 2010;65:185–92.
18. 1/49 Ishikawa S, Abe T, Shinohara N, et al. Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence and survival in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* 2010;184: 883–7.
19. Fernandez MI, Shariat SF, Margulis V, et al. Evidence-based sex-related outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: results of large multicenter study. *Urology* 2009;73:142–6.
20. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, et al. Gender-related differences in patients with stage I to III upper tract urothelial carcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Urology* 2010; 75: 321–7.
21. Shariat SF, Favaretto RL, Gupta A, et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol*. 2011; 29: 481–6
22. Favaretto RL, Shariat SF, Chade DC, et al. The effect of tumor location on prognosis in patients treated with radical nephroureterectomy at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Eur Urol* 2010; 58: 574–80.
23. Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, et al. Location of the primary tumor is not an independent predictor of cancer specific mortality in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2009; 182: 2177–81.
24. Abouassaly R, Alibhai SM, Shah N, et al. Troubling outcomes from population-level analysis of surgery for upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2010; 76: 895–901.
25. Jeldres C, Sun M, Isbarn H, et al. A population-based assessment of perioperative mortality after nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma. *Urology* 2010;75:315–20.
26. Shariat SF, Godoy G, Lotan Y, et al. Advanced patient age is associated with inferior cancer-specific survival after radical nephroureterectomy. *BJU Int* 2010;105:1672–7.
27. Kikuchi E, Margulis V, Karakiewicz PI, et al. Lymphovascular invasion predicts clinical outcomes in patients with node-negative upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:612–8.
28. Kim DS, Lee YH, Cho KS, et al. Lymphovascular invasion and pT stage are prognostic factors in patients treated with radical nephroureterectomy for localized upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 2010;75:328–32.
29. Zigeuner R, Shariat SF, Margulis V, et al. Tumour necrosis is an indicator of aggressive biology in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Eur Urol* 2010; 57: 575–81
30. Seitz C, Gupta A, Shariat SF, et al. Association of tumor necrosis with pathological features and clinical outcome in 754 patients undergoing radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: an international validation study. *J Urol* 2010; 184: 1895–900.
31. Margulis V, Youssef RF, Karakiewicz PI, et al. Preoperative multivariable prognostic model for prediction of nonorgan confined urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* 2010; 184: 453–8.
32. Remzi M, Haitel A, Margulis V, et al. Tumour architecture is an independent predictor of outcomes after nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1363 patients. *BJU Int* 2009;103: 307–11.
33. Wheat JC, Weizer AZ, Wolf JS Jr, et al. Concomitant carcinoma in situ is a feature of aggressive disease in patients with organ confined urothelial carcinoma following radical nephroureterectomy. *Urol Oncol*. In press <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2010.01.001>
34. Pieras E, Frontera G, Ruiz X, Vicens A, Ozonas M, Piza P. Concomitant carcinoma in situ and tumour size are prognostic factors for bladder recurrence after nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma. *BJU Int* 2010; 106: 1319–23.
35. Nieto MA. The snail superfamily of zinc-finger transcription factors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3:155–66.
36. Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2002;2:442–54.
37. Boulay JL, Dennefeld C, Alberga A. The *Drosophila* developmental gene snail encodes a protein with nucleic acid binding fingers. *Nature* 1987;330:395–8.
38. Barrallo-Gimeno A, Nieto MA. The Snail genes as inducers of cell movement and survival: implications in development and cancer. *Development* 2005; 132: 3151–61.
39. Guaita S, Puig I, Franci C, Garrido M, Dominguez D, Batlle E, et al. Snail induction of epithelial to mesenchymal transition in tumor cells is accompanied by MUC1 repression and ZEB1 expression. *J Biol Chem* 2002;277:39209–16.
40. Takeo Kosaka, Eiji Kikuchi, Shuji Mikami, et al. Expression of Snail in Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: Prognostic Significance and Implications for Tumor Invasion. *Clin Cancer Res* 2010;16:5814–5823
41. Guo W, Giancotti FG: Integrin signalling during tumour progression. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004 5(10): 816–826
42. Lee JW, Juliano R. Mitogenic signal transduction by integrin- and growth factor receptor-mediated pathways. *Mol Cells* 2004; 17(2): 188–202
43. Legate KR, Montanez E, Kudlacek O, Fassler R. ILK, PINCH and parvin: the tIPP of integrin signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006: 7(1): 20 – 31
44. Korenbaum E, Olski TM, Noegel AA (2001) Genomic organization and expression profile of the parvin family of focal adhesion proteins in mice and humans. *Gene* 279(1): 69–79
45. Castells A, Gusella JF, Ramesh V, Rustgi AK (2000) A region of deletion on chromosome 22q13 is common to human breast and colorectal cancers. *Cancer Res* 60(11): 2836–2839
46. C-F Wu, K-F Ng, C-S Chen, P-L Chang, et al. Expression of parvin-b is a prognostic factor for patients with urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract. *British Journal of Cancer* (2010) 103, 852 – 860
47. Wang GL, Semenza GL. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:4304.
48. Wang GL, Semenza GL. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem* 1995;270:1230–7.
49. Kuniaki Nakanishi, Sadayuki Hiroi, Susumu Tominaga, et al. Expression of Hypoxia-Inducible Factor-Protein Predicts Survival in Patients with Transitional Cell Carcinoma of the Upper Urinary Tract. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2583–2590
50. Taisuke Suyama,1 Koichi Nakajima,1 Shigeki Kanbe,2 Norie Tanaka,2 Hiroshi Hara2 and Nobuhisa Ishii.. Prognostic significance of preoperative serum CYFRA 21-1 in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *International Journal of Urology* 2011: 18, 43–48