

Streszczenie pracy doktorskiej lek. Sławomira Katy pt.: „*Role of photodynamic diagnosis in detection of upper urinary tract urothelial carcinoma*”

Rak nabłonkowy górnych dróg moczowych stanowi około 5% - 10% nowotworów nerek i 5%-7% nowotworów nabłonkowych dróg moczowych. Około 7200 nowych przypadków rozpoznawanych jest rocznie w Europie. Najwyższa wykrywalność obserwowana jest w Europie Północnej i Środkowej, natomiast najniższa w Europie Wschodniej. W przeciwieństwie do dolnych dróg moczowych wstępne rozpoznanie raka górnych dróg moczowych oparte jest jedynie na badaniach obrazowych (urografia metodą wielorzędowej tomografii komputerowej), które nie są wystarczająco czułe, do wykrycia płaskich zmian, jak dysplazja, rak śródnabłonkowy czy niewielkie guzy wieloogniskowe. Niska skuteczność technik obrazowych wymaga bezpośredniej endoskopowej inspekcji górnych dróg moczowych. Postęp technologiczny przyczynił się do znacznej poprawy wizualizacji, jak i jakości przekazu obrazu. Ureterorenoskopia z wykorzystaniem standardowego światła białego wciąż pozostaje w cieniu nowoczesnych technik optycznych, gdyż może pominąć raka śródnabłonkowego w 50% do 87.4% przypadków. Wczesne rozpoznanie raka nabłonkowego górnych dróg moczowych gwarantuje wysoką przeżywalność bez wznowy dla leczenia radykalnego, jak i nerkooszczędzającego. Wstępne wyniki diagnostycznej ureterorenoskopii fotodynamicznej (ureterorenoskopia w świetle niebieskim) sugerują wyższą dokładność diagnostyczną (97%) w porównaniu do standardowej ureterorenoskopii (81%).

Celem dysertacji jest ocena przydatności diagnostyki fotodynamicznej w porównaniu do standardowej ureterorenoskopii z zastosowaniem światła białego w wykrywaniu nowotworów nabłonkowych górnych dróg moczowych z uwzględnieniem zmian trudnych do uwidocznienia (dysplazja i rak śródnabłonkowy), jak do wykrywania współistniejącego raka dolnych dróg moczowych. Przeprowadzono analizę czterech monotematycznych publikacji dotyczących diagnostyki fotodynamicznej w zakresie górnych dróg moczowych (materiał własny autora). Analiza statystyczna objęła wyniki diagnostycznej ureterorenoskopii fotodynamicznej w porównaniu z ureterorenoskopią w świetle białym (każdy pacjent stanowił grupę kontrolną dla siebie).

W latach 2009 – 2013 u 54 pacjentów (średni wiek: 74.5 lat) wykonano 106 zabiegów (13 obustronnych) diagnostycznej ureterorenoskopii fotodynamicznej. Czułość, swoistość, dodatnia wartość przewidywająca, ujemna wartość przewidywająca i dokładność diagnostyczna wyniosły 53.5%, 95.2%, 88.5%, 75%, 78% dla ureterorenoskopii w świetle białym i 95.8%, 96.6%, 95.8%, 96.6%, 98% dla ureterorenoskopii w świetle niebieskim. Całkowita wykrywalność raka śródnabłonkowego górnych dróg moczowych dla ureterorenoskopii w świetle białym i niebieskim wyniosły 62.5% i 96.9% odpowiednio. Diagnostyczna ureterorenoskopia fotodynamiczna uwidoczniała 93.75% zmian o charakterze raka śródnabłonkowego lub dysplazji w porównaniu do 18.75% zmian rozpoznanych w świetle białym. W grupie 69 chorych poddanych biopsji pęcherza moczowego rozpoznano nowotwór w 43.5% przypadków i potwierdzono raka śródnabłonkowego w 43.3%. W tej grupie równoczesna endoskopia górnych i dolnych dróg moczowych w świetle białym nie wykryła w pęcherzu moczowym raka w 23.1% przypadków, w tym 75% zmian o charakterze raka śródnabłonkowego. Całkowita wykrywalność raka śródnabłonkowego dolnych dróg moczowych podczas ureterorenoskopii w świetle białym i niebieskim wyniosły 67.7% i 100% odpowiednio. Diagnostyczna ureterorenoskopia fotodynamiczna uwidoczniała 92.3% zmian o charakterze raka śródnabłonkowego w porównaniu do 7.6% rozpoznanych w świetle białym. Działanie nieporządane związane z fotouczulaczem obserwowano po 18 z 93 zabiegów (19.3%). Wszystkie sklasyfikowano jako Clavien I. Dwóch chorych (2.1%) rozwinęło powikłania związane z techniką ureterorenoskopii (zapalenie odmiedniczkowe nerki i kolka nerkowa).

Uzyskane wyniki potwierdzają wstępną teorię sugerującą wyższość techniki fotodynamicznej nad standardową ureterorenoskopią w świetle białym w wykrywaniu płaskich zmian nabłonkowych w górnych drogach moczowych. Równocześnie wykazano niską skuteczność diagnostyczną dla światła białego w rozpoznawaniu raka śródnabłonkowego górnych jak i współistniejącego raka śródnabłonkowego dolnych dróg moczowych. Wykorzystanie diagnostyki fotodynamicznej może mieć w przyszłości istotny wpływ na decyzje i wyniki leczenia zarówno radykalnego jak i nerkooszczędzającego. Doustne podanie fotouczulacza umożliwi równoczesną diagnostykę fotodynamiczną pęcherza moczowego, jak i obustronną inspekcję górnych dróg moczowych. Zabieg fotodynamicznej diagnostycznej ureterorenoskopii jest bezpieczny i pacjenci mogą być wypisani ze szpitala w tym samym dniu, aczkolwiek powinni unikać bezpośredniej ekspozycji na silne światło przez 24 godziny.

Słowa kluczowe:

rak nabłonkowy dróg moczowych, górne drogi moczowe, kwas 5 aminolewulinowy, diagnostyka fotodynamiczna, ureterorenoskopia

Summary

Upper urinary tract urothelial cancer accounts for approximately 5% - 10% of renal and 5% -7% of all urothelial tumours. Approximately 7,200 new cases are diagnosed each year in Europe. The highest detection rate is observed in Northern and Central Europe, while the lowest in Eastern Europe. In contrast to the lower urinary tract, initial diagnosis within the upper urinary tract relies on imaging (computed tomography urography), which is not sufficiently sensitive to detect the flat lesions, like dysplasia, carcinoma in situ or tiny multifocal tumours. All patients require direct endoscopic inspection of the upper urinary tract with or without a biopsy.

Technological advances have contributed to a significant improvement of visualization of the upper urinary tract, as well as the quality of picture transmission. Unfortunately, endoscopy under standard white light remains in the shadows of modern optical diagnostic techniques. White light ureterorenoscopy can miss carcinoma in situ within upper urinary tract in 50% - 87.4% cases. Early diagnosis of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract ensures high recurrence free survival for extirpative as well as endoscopic treatment. Preliminary results of photodynamic diagnostics (blue light) ureterorenoscopy suggest a higher diagnostic accuracy (97%) compared with the standard (white light) ureterorenoscopy (81%).

The aim of the dissertation is to evaluate the usefulness of photodynamic diagnosis in comparison with the standard white light diagnosis in the detection of upper urinary tract transitional cell cancer, with a focus on lesions difficult to visualize (dysplasia and carcinoma in situ) and in the detection of concomitant lower urinary carcinoma. The review includes four monothematic publications on photodynamic diagnosis in the upper urinary tract (the author's experience). The statistical analysis includes results of photodynamic diagnostic accuracy tests compared to standard white light ureterorenoscopy.

Between 2009 – 2013 54 patients (mean age: 74.5) underwent 106 (13 bilateral) photodynamic diagnostic ureterorenoscopies. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 53.5%, 95.2%, 88.5%, 75% for the white light and 95.8%, 96.6%, 95.8%, 96.6% for the blue light ureterorenoscopy. Diagnostic accuracy was 78% and 98% respectively. The total detection of upper urinary tract cancer for white and blue light ureterorenoscopy was 62.5% and 96.9% respectively. Photodynamic diagnostic ureterorenoscopy depicted 93.75% carcinoma in situ / dysplasia lesions, while standard ureterorenoscopy revealed 18.75% only. In the group of 69 patients who underwent bladder biopsies 43.5% were diagnosed with transitional cell carcinoma of which 43.3% had carcinoma in situ.

Standard (white light) simultaneous endoscopic inspection of the upper and lower urinary tract did not detect transitional cell carcinoma of the bladder in 23.1%, of which 75% were carcinoma in situ lesions. The overall detection of carcinoma in situ for white and blue light ureterorenoscopy was 67.7% and 100% respectively. Photodynamic diagnostic ureterorenoscopy depicted 92.3% of carcinoma in situ lesions compared to 7.6% for the white light ureterorenoscopy. Photosensitiser specific complications were observed following 18 of 93 treatments (19.3%). All were classified as Clavien I. Two patients (2.1%) developed complications related ureterorenoscopy (pyelonephritis and renal colic).

The analysis confirms the hypothesis of blue light superiority over the white light in detection of flat urothelial lesions in the upper urinary tract. There is also proven white light's inability to detect carcinoma in situ in the upper as well as concomitant lower urinary tracts. The use of photodynamic diagnosis for diagnostic ureterorenoscopy may impact the decision making and outcomes of treatment of the upper urinary tract urothelial carcinoma in the future. Oral administration of the photosensitizer allows simultaneous blue light inspection of the bladder and the upper urinary tract. The technique of photodynamic diagnosis is safe and patients can be discharged from the hospital on the same day.

Key words:

urothelial cancer, upper urinary tract, 5 aminolevulinic acid, photodynamic diagnosis, ureterorenoscopy